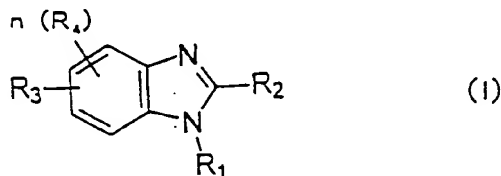




<p>(51) 国際特許分類 C07D 235/08, 235/10, 235/22, 235/24, 235/26, 235/28, 235/30, 401/06, 401/12, 405/06, 417/14, 417/10, A61K 31/415, 31/44</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO97/24334</p> <p>(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03858</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月27日(27.12.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/343425 1995年12月28日(28.12.95) 特願平8/287676 1996年10月8日(08.10.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-102 Ibaraki, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)</p>	<p>奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 澤田弘造(SAWADA, Kouzou)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾妻1-4-3-602-301 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 清水初志(SHIMIZU, Hatsushi) 〒300 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体</p> <div data-bbox="391 959 974 1182" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R₁ represents carboxy, esterified carboxy, carboxamide, amino, amido or sulfonyl. Because of having hypoglycemic or PDES inhibitory effects, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complications of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal failure, angiostenosis, peripheral vascular disease, apoplexy, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by abnormality in intestinal motility, sexual impotence, nephritis, cancerous cachexia, or post-PCTA reconstruction.</p>		

(57) 要約

次式 (I)



(R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基である)で表される新規なベンゾイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE 5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	EE	エストニア	LS	レソト	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GG	ギリシャ	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GU	グアテマラ	MG	マダガスカル	SV	エルサルバドル
BR	ブラジル	HE	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TH	タイ
CD	コンゴ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TM	トルクメニスタン
CE	コート・ジボワール	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CH	スイス	KH	カンボジア	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KR	韓国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CO	コロンビア	LA	ラオス	PL	ポーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

明細書

ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

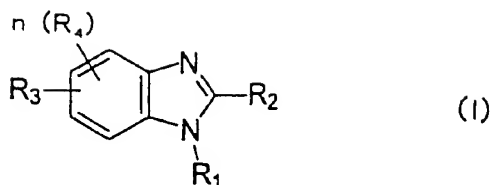
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポ

テンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式(I)～(IV)および(VIII)～(XIV)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



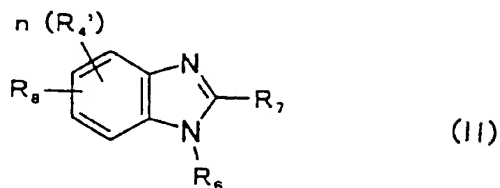
式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_4 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。

n は0～3の整数を意味する。



式 (II) 中、 R_8 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
 からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_6 はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び

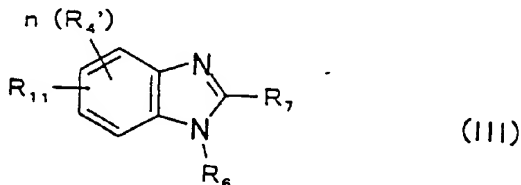


(式 (IIa) 中、 R_9 は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級ア

ルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、また R_4 は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。



式 (III) 中、 R_4 は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

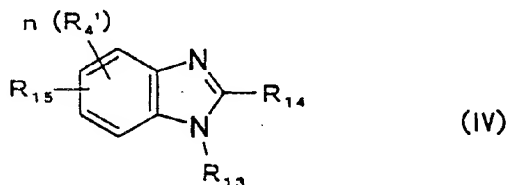
R_{11} は



(式 (IIIa) 中、 R_{12} は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

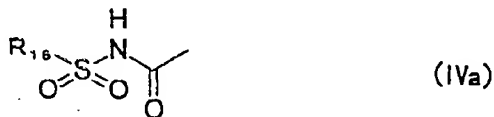
n は0～3の整数を意味する。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

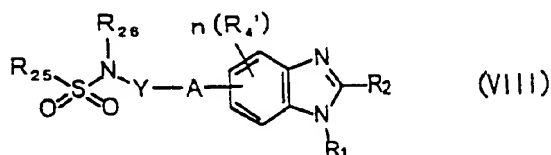
R_{15} は



(式 (IVa) 中 R_{14} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

R_{14}' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数である。



式 (VIII) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{26} は炭素数 8 までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル

基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

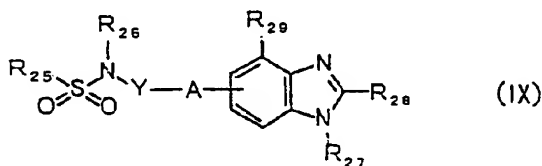
R_{21} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{21} 及び R_{22} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{24} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。



式 (IX) 中、 R_{27} は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換

されていてもよい。

R_{21} は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシ基である。

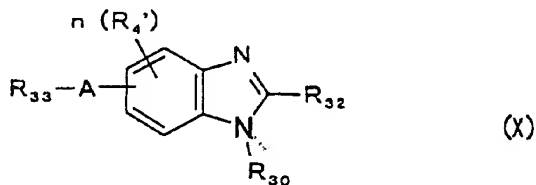
R_{22} は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{23} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{21} 及び R_{22} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

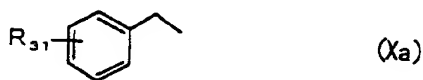
Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{24} は水素原子又は低級アルキル基である。



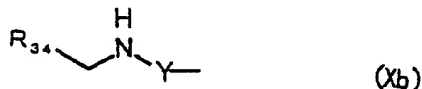
式 (X) 中、 R_{30} は水素原子、低級アルキル基、式



(式 (Xa) 中 R_{31} は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。) で表される置換されていてもよいアリール低級アルキル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該アリール低級アルキル基のアルキル部分はさらに低級アルキルで置換されていてもよい。

R_{32} は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33} はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、(2-シアノアリール)オキシカルボニル基、又は式

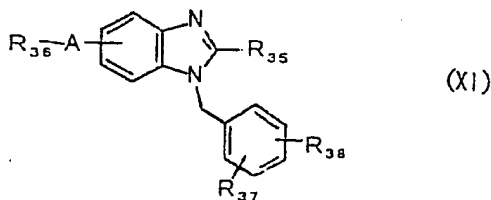


(式 (Xb) 中 Y はカルボニル基又は低級アルキレン基であり、 R_{34} は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である。) で表される置換基である。

A は単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{41} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。 R_{41} にはアルキル基、アラルキル基、アルキニル基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。

R_{34}' は飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン置換体の場合、ハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。 n は 0～3 の整数を意味する。従って、 R_{34}' が 1 個、2 個、もしくは 3 個のいずれで結合していてもよく、また結合してなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。ただし、 R_{36} が水素原子の場合 n は 0 である、すなわち R_{34}' は結合していない。

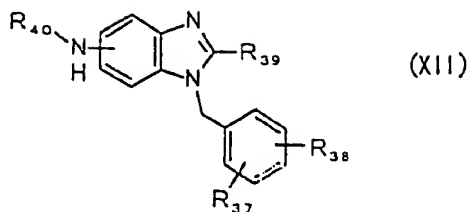


式 (XI) 中、 R_{36} は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{35} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

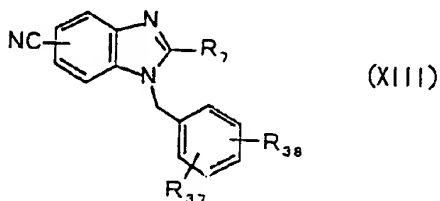
A は単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、 R_{35} が低級アルキル基であるとき A は低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。



式 (XII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

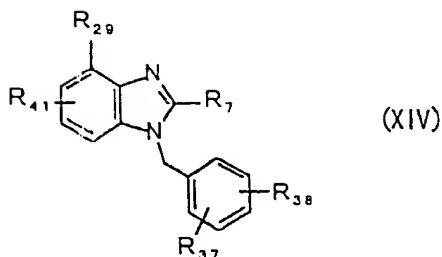
R_{39} は低級アルキル基である。

R_{40} は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。



式 (XIII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。



式 (XIV) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

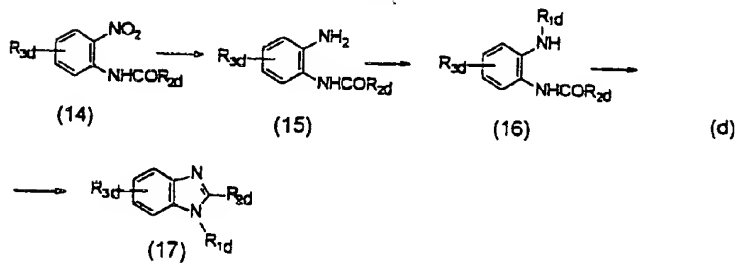
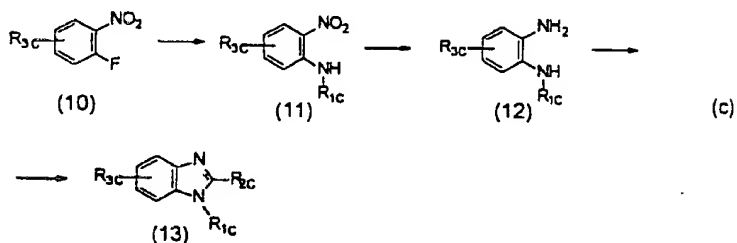
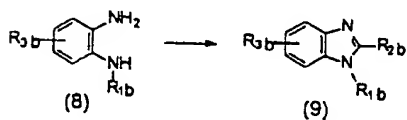
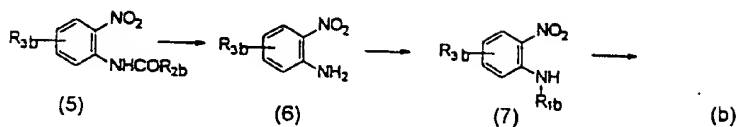
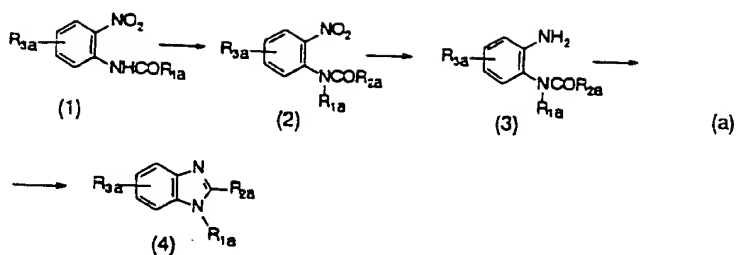
R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

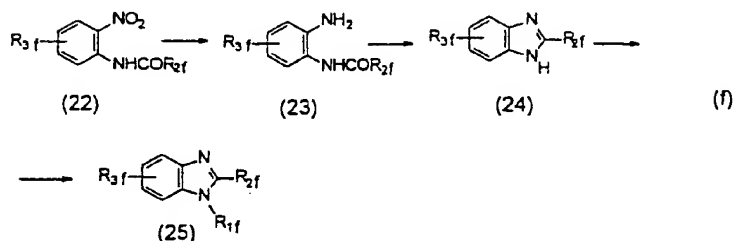
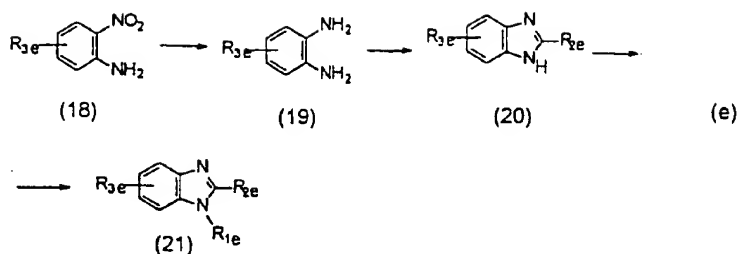
R_{41} は 2-ピリジルカルバモイル基、2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル基、ホモビペリジノカルボニル基、[2-(N-オキソ)-ピリジルメチル]カルバモイル基、4-(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R_{39} は水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{41} が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

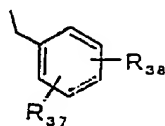
また、本発明は、上記の式 (VIII) ~ (XIV) で表される新規なベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供した。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下に示す反応式 (a) ~ (f) に従って製造できる。

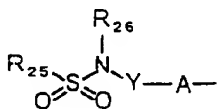




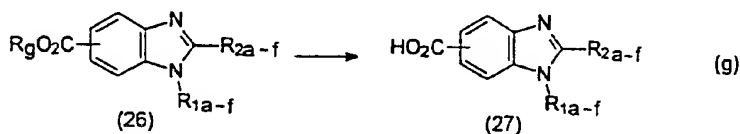
反応式中R_{1a}～R_{1f}は前記のR₁、R₄、R₁₃、R₁₇、R₂₂、R₂₃、R₂₇、R₃₀又は式



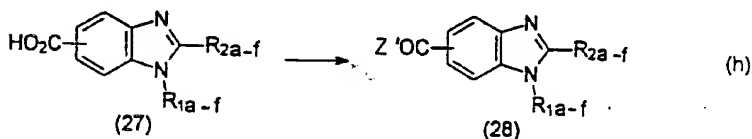
(式中R₃₇及びR₃₈は前記と同様の意味を表す)で表される置換ベンジル基から選ばれる。R_{2a}～R_{2f}は前記のR₂、R₇、R₁₄、R₁₈、R₂₈、R₃₂、R₃₅、又はR₃₉のうちから選ばれる。置換基R_{3a}～R_{3f}は式



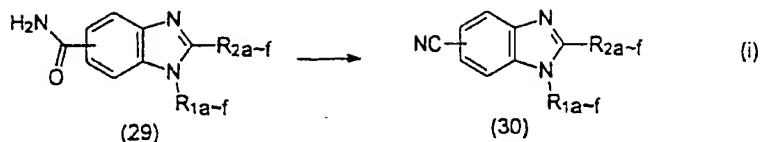
(式中 R_{25} 、 R_{26} 、 Y 及び A は前記と同様の意味を表す)で表される置換基、前記の R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 AR_{23} 、 AR_{26} 、 NHR_{40} 、 CN 又は R_{41} から選ばれる。また、 $R_{25} \sim R_{27}$ を規定する置換基は相互に変換可能である。例えば、反応式(g)又は(h)に示す如くエステル化合物(26)は酸化合物(27)又は酸ハライド化合物(28)に変換可能であり、これらにアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、目的のベンズイミダゾールを製造することもできる。あるいは反応式(i)又は(j)又は(k)又は(l)又は(m)又は(n)に示す誘導体化も可能である。これら $R_{25} \sim R_{27}$ の変換は反応式(a)～(f)中のいずれの行程で行ってもよく、式中 $R_{10} \sim R_{17}$ と $R_{20} \sim R_{27}$ の安定性あるいは生成物の単離のしやすさなどによって選ばれる。



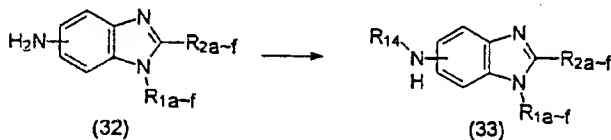
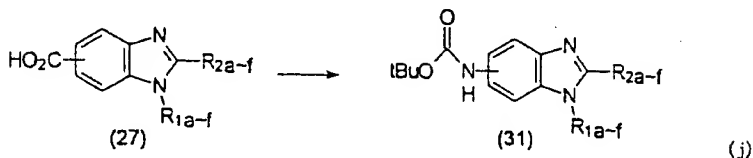
(反応式中 R_9 は低級アルキル基を表し、 $R_{10} \sim r$ 及び $R_{20} \sim r$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 Z' は塩素原子あるいは臭素原子を表し、 $R_{10} \sim r$ 及び $R_{20} \sim r$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 及び $R_{2a} \sim f$ は前記と同様の意味を表す)

反応式 (a) において、式 (1) の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 $R_{1a}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用することにより、式 (2) の化合物が製造できる。式 (2) の化合物は、1) 酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (3) の化合物に変換できる。1) の方法で

は式(3)の化合物が反応系中で環化して、式(4)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(4)の化合物が生成する。式(3)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(4)の化合物が製造できる。

反応式(b)において、式(5)の化合物は炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基、あるいは酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸による加水分解あるいは加溶媒分解によって式(6)で表される化合物が製造できる。式(6)の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 R_1Z (Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す)で表される化合物を作用させることにより、式(7)の化合物が製造できる。式(7)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元する方法により、式(8)の化合物に変換できる。式(8)の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドあるいは酸無水物から式(9)の化合物が製造できる。

反応式(c)において、式(10)の化合物と R_1NH_2 で表される化合物から式(11)の化合物が製造できる。式(11)の化合物から式(13)の化合物への変換は反応式(b)における式(7)の化合物から式(9)の化合物への変

換と同様である。

反応式 (d) において、式 (14) の化合物は、1) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは2) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (15) の化合物が製造できる。式 (15) の化合物に炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基及び R_1, Z (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用させることにより、式 (16) の化合物が製造できる。式 (16) の化合物から酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式 (17) の化合物が製造できる。

反応式 (e) において、式 (18) の化合物は1) 酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2) 水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3) 蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4) ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式 (19) の化合物に変換できる。式 (19) の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸無水物あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドから式 (20) の化合物が製造できる。式 (20) の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、 R_1, Z (Z は塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化合物を作用させることにより、式 (21) の化合物が製造できる。

これらの方法では通常、式 (21) の化合物は R_1 の置換位置が5位と6位の

混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られ、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

反応式(f)において、式(22)の化合物は1)酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するか、あるいは2)水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3)蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4)ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式(23)の化合物に変換できる。1)の方法では式(23)の化合物が反応系中で環化して、式(24)の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては1)から4)のいずれの条件でも一部式(24)の化合物が生成する。式(23)の化合物は酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式(24)の化合物が製造できる。式(24)の化合物は、反応式(e)における式(20)から式(21)の方法により式(25)のベンズイミダゾール化合物に変換することができる。この方法では通常、式(25)の化合物はR₁,R₂の置換位置が5位と6位の混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られる。再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

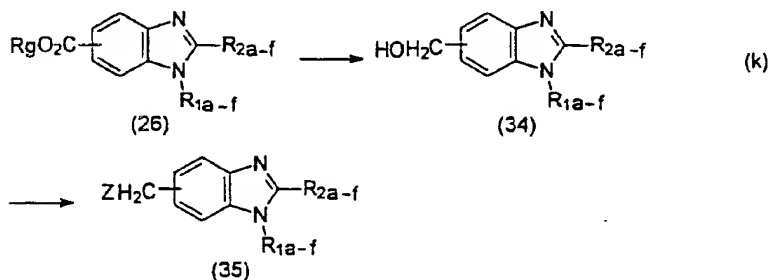
反応式(g)において、式(26)の化合物は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して式(27)の化合物が製造できる。式(27)の化合物はカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(h)において、式(27)の化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオニルあるいは三塩化リンあるいは五塩化リンあるいはオキシ塩化リンなどにより

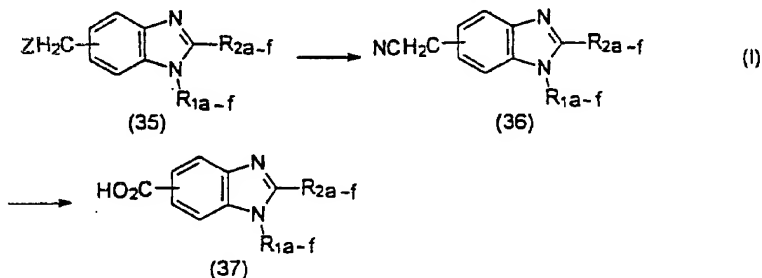
式(28)で表される酸ハライドに変換できる。式(28)の化合物にアミン類あるいはスルホンアミド類を反応させることにより更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式(i)において、式(29)の化合物に四塩化チタンを作用させることにより式(30)で表される化合物が製造できる。

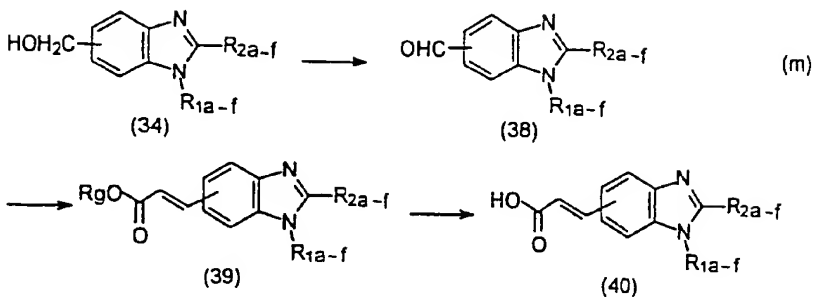
反応式(j)において、t-ブタノールに代表されるアルコール類の存在下、式(27)の化合物とジフェニルフォスホリルアジドに代表されるアジド類を作用させることにより式(31)の化合物が製造できる。式(31)の化合物は酸で分解して式(32)の化合物が得られる。式(32)の化合物とR、Z(Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す)で表される化合物から式(33)の化合物が製造できる。



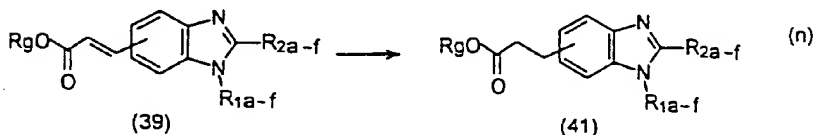
(反応式中R、R_{1a-f}及びR_{2a-f}は前記と同様の意味を表し、Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホンイルオキシ基又はメタンスルホンイルオキシ基を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 Z は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_g は前記と同様の意味を表す)



(反応式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 R_g は前記と同様の意味を表す)

反応式 (k) において、式 (26) の化合物は還元して式 (34) の化合物に変換できる。さらに、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンスルホニルなどにより式 (35) で表される化合物に変換できる。

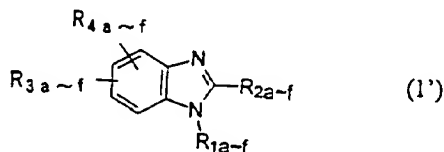
反応式 (1) において、式 (35) の化合物にシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムを作用させると式 (36) の化合物が製造できる。これを水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式 (37) のカルボン酸が製造できる。

反応式 (m) において、式 (34) の化合物を酸化して得られる式 (38) の化合物にアルキル (トリフェニルフォスホラニリデン) アセテートを作用させて式 (39) の化合物が得られる。これに水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリ

ウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式(40)のカルボン酸が製造できる。式(35)、(37)又は(40)の化合物をアミン類又はスルホニルアミド類と反応させることにより、更なるベンズイミダゾール化合物を製造することができる。

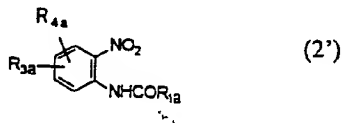
反応式(n)において式(39)の化合物を水素雰囲気下あるいは蟻酸存在下でパラジウム、白金、ルテニウム遷移金属触媒で還元することにより式(41)の化合物が製造できる。

なお、

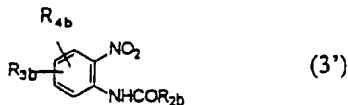


(式中 $R_{1a} \sim f$ 、 $R_{2a} \sim f$ 、 $R_{3a} \sim f$ は前記と同様の意味を表し、 $R_{4a} \sim f$ は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{11} のうちから選ばれる)

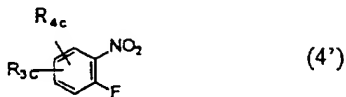
で表される化合物は、反応式(a)～(f)においてそれぞれ出発原料として



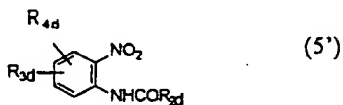
(式中 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} は前記と同様の意味を表し、 R_{4a} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{11} のうちから選ばれる)



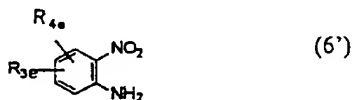
(式中 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} は前記と同様の意味を表し、 R_{4b} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{21} のうちから選ばれる)



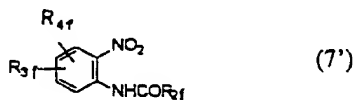
(式中 R_{1c} 、 R_{2c} 、 R_{3c} は前記と同様の意味を表し、 R_{4c} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{21} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1d} 、 R_{2d} 、 R_{3d} は前記と同様の意味を表し、 R_{4d} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{21} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} は前記と同様の意味を表し、 R_{4e} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{21} のうちから選ばれる)



(式中 R_{1f} 、 R_{2f} 、 R_{3f} は前記と同様の意味を表し、 R_{4f} は前記の R_4 、 R_4' 、 R_{21} のうちから選ばれる)

で表される化合物を用いることにより製造できる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1～6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、および1-エチル-1-メチルプロピル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

炭素数7までのアルキル基とはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エ

チルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、および1-プロピルブチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数8までのアルキル基とはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-プロピルブチル基、n-オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-エチルヘキシル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、3, 3-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、および2-プロピルヘ

ンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基であり、好適には炭素数3～6のものである。

低級アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンなどの炭素数6以下のアルキレンであり、好適には炭素数1～3のものであり、低級アルケニレンとはエテニレン、1-プロベニレン、2-プロベニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、および5-ヘキセニレンなどの炭素数6以下のアルケニレンであり、好適には炭素数2～3のものである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキルとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が置換した炭素数8までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、および臭素原子が置換した炭素数8まで、より好適には炭素数1～3の直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3

、3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、およびパーフルオロヘプチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、*t*-ヘキシルオキシ基、*sec*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、および*t*-ブチルオキシ基などが挙げられ、好適には炭素数1~3のものが挙げられる。

低級シクロアルキル基とは炭素数3~7のシクロアルキル基であり、好適には

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適には炭素数1~4のもの、シクロプロピル基、シクロブチル基が挙げられる。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基が、炭素数8までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、エトキシヘプチル基、エトキシオクチル基、プロピルオキシメチル基、プロピルオキシエチル基、プロピルオキシプロピル基、プロピルオキシブチル基、プロピルオキシペンチル基、*i*-プロピルオキシメチル基、*i*-プロピルオキシエチル基、*i*-プロピルオキシプロピル基、*i*-プロピルオキシブチル基、*i*-プロピルオキシペンチル基、ブチルオキシメチル基、ブチルオキシエチル基、ブチルオキシプロピル基、ブチルオキシブチル基、*i*-ブチルオキシメチル基、*i*-ブチルオキシエチル基、*i*-ブチルオキシプロピル基、*i*-ブチルオキシブチル基、*sec*-ブチルオキシメチル基、*sec*-ブチルオキシエチル基、*sec*-ブチルオキシプロピル基、*sec*-ブチルオキシブチル基、*t*-ブチルオキシメチル基、*t*-ブチルオキシエチル基、*t*-ブチルオキシプロピル基、*t*-ブチルオキシブチル基、ペンチルオキシメチル基、ペンチルオキシエチル基、ペンチルオキシプロピル基、ペンチルオキシブチル基、ヘキシルオキシメチル基、ヘキシルオキシエチル基、およびヘキシルオキシプロピル基などが挙げられ、好適には炭素数1~2のアルキルオキシ基が炭素数1~2のアルキル基に結合したものが挙げられる。

トリ低級アルキルシリル低級アルキル基とは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、およびトリプロピルシリル基などが前記の低級アルキル基に結合したものである。

低級アルキルアミノ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-ペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、*t*-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数1~4のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、および*t*-ブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、および*t*-ブチルチオ基など、炭素数1~4のものが挙げら

れる。

低級アルキルチオ低級アルキル基とは、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基が、先に規定した炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。

低級アルコキシカルボニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシカルボニル基である。例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*i*-ペンチルオキシカルボニル基、*sec*-ペンチルオキシカルボニル基、*t*-ペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基、*i*-ヘキシルオキシカルボニル基、*t*-ヘキシルオキシカルボニル基、*sec*-ヘキシルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基などを挙げられる。さらに好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、および*t*-ブチルオキシカルボニル基など、炭素数1~4のアルコキシ基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*t*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、*t*-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、3-メチルブチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などを挙げられる。

ル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*t*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、*t*-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、*i*-ヘキシルカルボニル基、*t*-ヘキシルカルボニル基、*sec*-ヘキシルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、および1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、および*t*-ブチルカルボニル基など、炭素数1~4のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状および分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、1, 1-ジメチルエタンスルホニル基、1-(2-メチルプロパン)スルホニル基、1-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、1-(3-メチルブタン)スルホニル基、1, 1-ジメチルプロパンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、1-(2-メチルペンタン)スルホニル基、1-(3-メチルペンタン)スルホニル基、1-(4-メチルペンタン)スルホニル基、2-エチルブタンスルホニル基、3-エチルブタンスルホニル基、1, 1-ジメチルブタンスルホニル基、2, 2-ジメチルブタンスルホニル基、3, 3-ジメチルブタンスルホニル基、1-エチル-1-メチルプロパンスルホニル基などを挙げることができる。好適には、炭素数1~

4 のアルキルスルホニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数 6 ～ 10 のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は 1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上およびナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基など、スルホニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、およびナフチルヘキシル基を含み、前記の低級アルキル基に前記のアリール基が結合したものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジロキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上およびナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル低級アルキル基は、ベンゼンスルホニルメチル基、トルエンスルホニルメチル基、ナフタレンスルホニルメチル基など、前記の低級アルキル基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを意味する。

アリールスルホニルアミノ基は、ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを含む。

アリールオキシ基は、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基など、酸素原子に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニル基は、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基など、カルボニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニルアミノ基は、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールカルボニル基が結合したものを含む。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など、前記アリール基で置換された炭素数6以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基で置換されたものも含む。

複素環低級アルキル基とは、例えばビリジルメチル基等のように前記の複素環基により置換された前記の低級アルキル基を意味し、ハロ複素環低級アルキル基とは、前記の複素環低級アルキル基の複素環がハロゲンで置換されたものである。

複素環低級アルキルアミノ基とは、例えばビリジルメチルアミノ基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、複素環低級アルキルカルバモイル基とは、例えばビリジルメチルカルバモイル基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味する。

また、単にビリジル基といった場合は、2-ビリジル基、3-ビリジル基、および4-ビリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素

環基についても結合位置を規定するものではない。

低級アルキレンジオキシベンジル基とは、メチレンジオキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、およびプロピレンジオキシベンジル基などである。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個の複素原子を有する飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

—窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど；

—硫黄原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）またはそのS, S-二酸化物、たとえばジチアナフタレニル（たとえば4H-1, 3-ジチアナフタレニル、1, 4-ジチアナフタレニルなど）、ベンゾチオフェニルまたはそのS, S-二酸化物（たとえばベンゾ[a]チオフェニルまたはそのS, S-二酸化物、ベンゾ[b]チオフェニルまたはそのS, S-二酸化物など）など；

—窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ヒラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキシaid、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど）など；

—窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

—酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9または10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリルなど）など；

—硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；

—硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；などを挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例としては、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ヒバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-、または3-、または4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（または2-、または3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヒバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3、3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなど〕、低級アルカンシルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メシルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2，2，2-トリクロロエチルエステルなど）；低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル〔たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソプロポキシカ

ルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン(低級)アルキルエステル、または(5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)(低級)アルキルエステル[たとえば(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)エチルエステルなど];低級アルケニルエステル(たとえばビニルエステル、アリルエステルなど);低級アルキニルエステル(たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど);適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル(低級)アルキルエステル(たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど);適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリールエステル(たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど);フタリジルエステル;などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル(またはニトロフェニル)(C1-C4)アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルを挙げるができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げるができる。

カルバモイル基、

モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基(低級アルキル基は前記のものを挙げ

ることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、*n*-ブチルカルバモイル、*t*-ブチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-(ピリジルメチル)カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基(アリール基および低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばベンジルカルバモイル、3, 4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基(シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等]、

アリールカルバモイル(アリール基は前記のものを挙げることができる) [例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等]、

複素環カルバモイル基(複素環は前記のものを挙げることができる) [例えばアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-ピリジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等]、

複素環低級アルキルカルバモイル基(複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等]、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっている*N*-置換カルバモイル(例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-バーヒドロアゼピニルカルボニル、1, 1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキエチル)-1-ピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等)。

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、またはアリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基等で置換されていてもよい。具体的には、ナフチルスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカルバモイル、炭素数1~8のアルキルスルホニルカルバモイル（*n*-ブチルスルホニルカルバモイル、ブチルスルホニルカルバモイル、プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、メチルスルホニルカルバモイル、オクチルスルホニルカルバモイル、ペンチルスルホニルカルバモイル、イソペンチルスルホニルカルバモイル、ヘキシルスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、フェニル（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、トリ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、キノリルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリ

ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど) などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル (たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど) などのアルキルスルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、低級アルコキシカルボニル (たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど) などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル (たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど) などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル (たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど) などのアルケノイル、シクロ (低級) アルカンカルボニル (たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど) などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、N-(C6-C10) アリールカルバモイル (たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど)、C6-C10アレーンスルホニル (たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど) などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル; 複素環 (低級) アルカノイル (たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど); 複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど); 複素環グリオキシロイル; 複素環スルフィニル; 複素環スルホニル; などを挙げることができる。

芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル (低級) アルコキシカ

ルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアラルコキシカルボニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、1個またはそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどでさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアラルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式 (IX) で表されるベンズイミダゾール誘導体では、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アクリルアミド、N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]アセトアミド、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(3-クロ

ロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピ

ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-*n*-ヘプチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-クロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-*i*-プロピルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-*n*-プロピルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-*n*-ヘキシルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-フェニルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンアミノメチル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、*N*-ベンゼンスルホン-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]プロピオンアミド、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-*t*-ブチルベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフル

オロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル
 -2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスル
 ホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキ
 シベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミ
 ダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-
 メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロ
 パンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-エタンスルホニルカルバモ
 イル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(プロパンスルタム
 -1-イルカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベ
 ンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピル
 ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル
 カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(3-メ
 チルブタン) スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジ
 ル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、7-(
 1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル)プロ
 パン]スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、4-(1-ブタンスルホニルカル
 バモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベン
 ジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミ
 ダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イ
 ル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-エタンスルホニルカルバモイル
)-1-[(2'-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6
 -(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル
]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキ
 シエタン) スルホニルカルバモイル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2
 -クロロベンジル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチ

ルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル(1-ペン
 タンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イル
 メチル)-2-エチル-6-[1-[3-(メチルチオ)プロパン]スルホニルカルバ
 モイル] ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ペンタ
 ンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカル
 バモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-
 ピフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-メチル)ブタンスルホニルカルバモイル
] ベンズイミダゾール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロ
 ロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-(1-
 ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニ
 ルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル) ベンズイ
 ミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フル
 オロベンジルオキシ)ベンジル] ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニル
 カルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベ
 ンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[sec-(2,4-ジク
 ロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカル
 バモイル)-1-[4-(2-ピリジル)ベンジル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-
 (1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチ
 ルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(
 4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-(ブタンスルホニルカルバモイ
 ル)-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、1-[(4-ベン
 ソイルアミノ)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メ
 チルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル
 -[4-(2-フェニルエチル)ベンジル] ベンズイミダゾール、1-[(4-ベン
 ソイル)ベンジル]-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベン
 ズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-[4-

(2-フェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール、及び6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチル-1- [3- (4-プロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (X) で表されるものとしては、具体的には、1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-N-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジロキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキ

シ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-
 メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2
 -(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(
 2-シアノベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(ピフェニル
 -2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナ
 フチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ
 -2-エチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベ
 ンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-トリフルオロ
 メチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-トリ
 フルオロメチルベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシ
 カルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカ
 ルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカル
 ボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル
)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ピフェ
 ニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダ
 ザール、1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ
 ミダゾール、2-n-プロピル-1-i-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]
 ベンズイミダゾール、1-n-ブチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバ
 モイル]ベンズイミダゾール、1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジル
 メチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-
 6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスル
 ホニルメチル)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズ
 イミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリ

ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)アミノメチル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール、4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ

ダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダ
 ザール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-2-メ
 チルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチ
 ル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-フルオロピフ
 ェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-フ
 ルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカ
 ルボニル-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾ
 ール、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズ
 イミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズ
 イミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダ
 ザール、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)
 ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベ
 ンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-[4-(3,4-ジクロロベンジル
 オキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-カ
 ルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイ
 ミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチル
 ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イ
 ルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-
 (2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-[sec-(2,4-ジクロロフェ
 ネチル)]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ
 -1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-
 ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(フェニルカルバモイル)ベンズイミダゾール
 、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバ
 モイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラ
 ザール-5-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ピフェニルメチル)-
 2-エチル-6-(1,3,4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、

1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル- (1,3,4-トリアゾール-2-イルカルバモイル)
) ベンズイミダゾール、1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (3-ピリジルカル
 バモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-
 ピリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2,4-ジクロロベンジル) -2,4-
 , -ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1- (2,4-
 ジクロロベンジル) -2,4-, -ジメチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル
 -2-メチル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メ
 チル-1- (4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル
 -2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-
 2-メチル-1- (2-ピリジルメチル) ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボ
 ニル-2-メチル-1- (4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール、1- (4-アミ
 ノベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1- [(4-
 ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1- [(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メ
 チルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (2-フ
 ェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-
 メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイミダゾール、6-
 カルボキシ-2-メチル-1- [4- (2-フェニルエチル) ベンジル] -ベンズイ
 ミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-
 メチルベンズイミダゾール、1- [(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ
 -2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル- [4- (2-フェニ
 ルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール、1- (ジベンゾフラン-2-イルメ
 チル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ
 -1- (ジベンゾフラン-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール、6-
 エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール
 、6-カルボキシ-2-メチル- (2-キノリルメチル) ベンズイミダゾール、1-

(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール、及び6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-プロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸、1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール及び6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、6-t-ブトキ

シカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール、6-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール及び6-(1-ブタンスルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XIII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾールなどが挙げられ、式 (VI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-ビペロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモピペリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ビペロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、2-[[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル]カルボニルアミノメチル]ピリジン-1-オキサイド、及び1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチ

ル-6-(2-ヒリジルカルバモイル) ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

また本発明は以下の新規なベンズイミダゾール誘導体、即ち1-(2-プロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベン
ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ヒリジルメチル)カ
ルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ヒ
リジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチ
ル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2
-クロロベンジル)-7-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2
-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ヒリジルメチルカルバモイル)ベンズイ
ミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ
ダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイ
ミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾ
ール、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾ
ール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベ
ンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル
)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニ
ル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチル
ベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズ
イミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベン
ズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベ
ンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイ
ミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾ
ール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミ
ダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズ
イミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダ
ゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボ

キシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エ

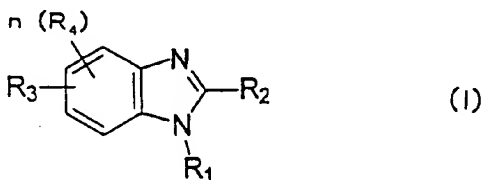
トキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、及び6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールもその範囲に含む。

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体及びそれらの医薬として許容される塩は、血糖効果活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、及び高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはc GMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、PCTA後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

また本発明者らは、本発明者らが特開平5-222000において開示したc

ーGMPホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体においても新たに前記活性を示すことを認め、これらベンズイミダゾール誘導体が前記化合物と同様な治療剤又は予防剤として有効であることを見出した。

即ち本発明は、次式 (I)



(式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_1 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。 R_4 にはハロゲン原子、又はアルキル基、アラルキル基、アルキニル基、低級アルキルオキシ基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。 R_4 は、炭化水素基である場合、飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン原子及びハロゲン置換体の場合、そのハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。

n は0～3の整数を意味する。従って、 R_4 が1個、2個、もしくは3個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFX506、シクロsporinなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏性腸症

候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊死、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を含む。

式(1)で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体的な例としては、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-2-ブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-(2-トリフルオロメチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-イソプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-カルボキシベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルボキシ-1-(4-カルボキシベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)イミダゾール、2-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-ジメチルカルバモイルベンズイミ

ダゾール、6- (ベンジルカルバモイル) -2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルバモイル- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メチルピペラジニル) カルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (メチルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-エチルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルバモイル-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール、2-ブチル-1- (2-クロロベンジル) -6- (イソプロピルカルボニル) ベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6-クロロホルミル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (メチルカルバモイル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (エチルカルバモイル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (イソプロピルカルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (ピペリジノカルボニル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (モルホリノカルボニル) -2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- (2-モルホリノエチル) カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -6- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジニル] カルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1- (2-クロロベンジル) -2-プロピル-6- (2-ピリジルメチル) カルバモイルベンズイミダゾール及び1- (2-クロロベンジル) -2-プロピル-6- [4- (4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル) ブチル] カルバモイルベンズイミダゾールが挙げられる。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分とし

て含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しよ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 、筋注や静注の場合 $0.1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ を一日に $1 \sim 4$ 回投与する。

図面の簡単な説明

- 図1は、化合物(42)から化合物(47)までの化学式を示す図である。
図2は、化合物(48)から化合物(53)までの化学式を示す図である。
図3は、化合物(54)から化合物(59)までの化学式を示す図である。
図4は、化合物(60)から化合物(65)までの化学式を示す図である。
図5は、化合物(66)から化合物(71)までの化学式を示す図である。
図6は、化合物(72)から化合物(77)までの化学式を示す図である。
図7は、化合物(78)から化合物(83)までの化学式を示す図である。
図8は、化合物(84)から化合物(89)までの化学式を示す図である。
図9は、化合物(90)から化合物(95)までの化学式を示す図である。
図10は、化合物(96)から化合物(101)までの化学式を示す図である。

図11は、化合物(102)から化合物(107)までの化学式を示す図である。

図12は、化合物(108)から化合物(113)までの化学式を示す図である。

図13は、化合物(114)から化合物(119)までの化学式を示す図である。

図14は、化合物(120)から化合物(125)までの化学式を示す図である。

図15は、化合物(126)から化合物(131)までの化学式を示す図である。

図16は、化合物(132)から化合物(137)までの化学式を示す図である。

図17は、化合物(138)から化合物(143)までの化学式を示す図である。

図18は、化合物(144)から化合物(149)までの化学式を示す図である。

図19は、化合物(150)から化合物(155)までの化学式を示す図である。

図20は、化合物(156)から化合物(161)までの化学式を示す図である。

図21は、化合物(162)から化合物(167)までの化学式を示す図である。

図22は、化合物(168)から化合物(173)までの化学式を示す図である。

図23は、化合物(174)から化合物(179)までの化学式を示す図である。

図24は、化合物(180)から化合物(185)までの化学式を示す図である。

図25は、化合物(186)から化合物(191)までの化学式を示す図である。

図26は、化合物(192)から化合物(197)までの化学式を示す図である。

図27は、化合物(198)から化合物(203)までの化学式を示す図である。

図28は、化合物(204)から化合物(209)までの化学式を示す図である。

図29は、化合物(210)から化合物(215)までの化学式を示す図である。

図30は、化合物(216)から化合物(221)までの化学式を示す図である。

図31は、化合物(222)から化合物(227)までの化学式を示す図である。

図32は、化合物(228)から化合物(233)までの化学式を示す図である。

図33は、化合物(234)から化合物(239)までの化学式を示す図である。

図34は、化合物(240)から化合物(245)までの化学式を示す図である。

図35は、化合物(246)から化合物(251)までの化学式を示す図である。

図36は、化合物(252)から化合物(257)までの化学式を示す図である。

図37は、化合物(258)から化合物(263)までの化学式を示す図である。

図 3 8 は、化合物 (2 6 4) から化合物 (2 6 9) までの化学式を示す図である。

図 3 9 は、化合物 (2 7 0) から化合物 (2 7 5) までの化学式を示す図である。

図 4 0 は、化合物 (2 7 6) から化合物 (2 8 1) までの化学式を示す図である。

図 4 1 は、化合物 (2 8 2) から化合物 (2 8 7) までの化学式を示す図である。

図 4 2 は、化合物 (2 8 8) から化合物 (2 9 3) までの化学式を示す図である。

図 4 3 は、化合物 (2 9 4) から化合物 (2 9 9) までの化学式を示す図である。

図 4 4 は、化合物 (3 0 0) から化合物 (3 0 5) までの化学式を示す図である。

図 4 5 は、化合物 (3 0 6) から化合物 (3 1 1) までの化学式を示す図である。

図 4 6 は、化合物 (3 1 2) から化合物 (3 1 6) までの化学式を示す図である。

図 4 7 は、化合物 (3 1 7) から化合物 (3 2 2) までの化学式を示す図である。

図 4 8 は、化合物 (3 2 3) から化合物 (3 2 8) までの化学式を示す図である。

図 4 9 は、化合物 (3 2 9) から化合物 (3 3 4) までの化学式を示す図である。

図 5 0 は、化合物 (3 3 5) から化合物 (3 4 0) までの化学式を示す図である。

図51は、化合物(341)から化合物(346)までの化学式を示す図である。

図52は、化合物(347)から化合物(352)までの化学式を示す図である。

図53は、化合物(353)から化合物(358)までの化学式を示す図である。

図54は、化合物(359)から化合物(364)までの化学式を示す図である。

図55は、化合物(365)から化合物(370)までの化学式を示す図である。

図56は、化合物(371)から化合物(376)までの化学式を示す図である。

図57は、化合物(377)から化合物(382)までの化学式を示す図である。

図58は、化合物(383)から化合物(386)までの化学式を示す図である。

本発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

<製造例1；3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(247mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に水素化ナトリウム(100mg、60%油中懸濁液)を窒素雰囲気中、室温下で数回に分けて添加した。反応懸濁液を同温度で1時間攪拌し、2-ブロモベンジルブロマイド(244mg)のN,N-

ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を 10 分に亘って徐々に滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷水中に注いだ。析出した油状物質を塩化メチレンで抽出し、有機溶媒層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーに展開し、25%酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出して黄色油状の 3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (540 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例 2 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ベンゾイルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (450 mg) と 2-クロロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色結晶の 3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (480 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m)。

mp: 111-113°C。

<製造例 3 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (300 mg) と 2-フルオロベンジルブロマイド (243 mg) より製造例 1 と同様の方法で黄色油状の 3

—[N—(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチル(394mg)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例4; 3-[N—(4-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチリルアミノ—4-ニトロ安息香酸エチル(300mg)と4-フルオロベンジルプロマイド(243mg)より製造例1と同様の方法で黄色油状の3-[N—(4-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチル(400mg)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.23 (1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

<製造例5; 3-[N—(2-シアノベンジル)ブチリルアミノ]—4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-ブチリルアミノ—4-ニトロ安息香酸エチル(200mg)と2-シアノベンジルプロマイド(154mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム(296mg)を加え、20℃で3時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水と食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色油状の3-[N—(2-シアノベンジル)ブチ

リルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル (330 mg) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.49 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (2H, sextet, J=8Hz), 2.02 (2H, t, J=8Hz), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=15Hz), 5.28 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.02 (1H, d, J=10Hz), 8.22 (1H, dd, J=1, 10Hz)。

<製造例 6>

製造例 5 と同様の方法により、下記化合物を製造した。

<製造例 6-1 ; 3 - [N - (3 - フルオロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (1H, d, J=15Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15Hz), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5Hz), 7.97 (1H, d, J=10Hz), 8.16 (1H, dd, J=10, 1.5Hz)。

<製造例 6-2 ; 4 - ニトロ - 3 - [N - (2 - ビリジルメチル) n - ブチリルアミノ] 安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6-3 ; 3 - [N - (2, 6 - ジクロロベンジル) ブチリルアミノ] - 4 - ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70

(2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 及び 1.5Hz)。

mp : 85-89°C。

<製造例 6-4 ; 3-[N-(3-メチルベンジル)プロピオニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

[化合物の物性]

黄色油状。

<製造例 6-5 ; 3-[N-(2-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

黄色油状。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=7.5$ 及び 2Hz)。

<製造例 6-6 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)シクロブタンカルボニルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル>

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.37 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=9$, 2Hz)。

<製造例 6-7 ; 3-シクロブタンカルボニルアミノ-4-ニトロ安息香酸エ

テル>

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=10, 2Hz), 8.26 (1H, d, J=10Hz), 9.45 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 94-96°C。

<製造例 7 ; 3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (7.00 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に塩化オキサリル (3.91 ml) を滴下、氷冷下で1時間、室温で2時間半攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気中氷冷下、アンモニア水 (8%) 中に滴下した。反応液を1時間攪拌後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取 (ca. 8 g)。濾液を分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。析出した固体と残渣を合わせ、熱酢酸エチルで洗浄、濾取する事により、3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (4.94 g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs)。

Mass (FAB) : 224。

<製造例 8 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドの製造>

製造例 7 と同様な方法で化合物から 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロベンズアミドを製造した。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (1H, d,

J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s).

<製造例9; 3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロベンズニトリルの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、四塩化チタン (1.70 ml) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に、1, 4-ジオキサン (30 ml) を滴下後、3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロベンズアミド (2.70 g) の1, 4-ジオキサン溶液 (65 ml) を滴下した。15分攪拌後、トリエチルアミン (3.14 g) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [200 ml, n-ヘキサン-酢酸エチル (4-1)] にて精製し、3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロベンズニトリル (1.21 g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz).

Mass (FAB): 300.

IR (Nujol): 2250cm⁻¹.

<製造例10; 3-[N-(2-クロロベンジル) アミノ] -4-ニトロベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロベンズアミド (850 mg) の1, 4-ジオキサン (10 ml) 溶液に、35%塩酸 (1 ml) を加え4日間加熱還流をした。反応液を減圧留去後、水、クロロホルムの混合液中にあげ分液した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [50 ml, クロロホルム] にて精

製し、3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (230mg)を得た。

【化合物の物性】

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s)。

Mass (FAB): 258。

IR (Nujol): 2220cm⁻¹。

<製造例11; 4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリルの製造>

3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]-4-ニトロベンズニトリル (261mg)、メタノール (15ml)、1, 4-ジオキサン (3ml)の混合溶液中に、10%パラジウム炭素 (50mg)を加え、水素雰囲気下、3気圧にて接触還元を行った。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた固体をエーテルにて洗浄、濾取する事により、4-アミノ-3-[N-(2-クロロベンジル)アミノ]ベンズニトリル (196mg)を得た。

【化合物の物性】

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25-7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)。

<実施例1; 1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (42)の合成>

3-[N-(2-ブロモベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390mg)と還元鉄 (210mg)を酢酸 (1ml)とエタノール (2ml)の混液に加えてなる懸濁液を激しく攪拌しながら1時間還流した。反応終了後冷却し、セライトにより濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチ

ルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機溶媒層を乾燥した後、溶液を減圧留去すると褐色残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると黄色結晶の1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(42)(160mg)が得られた。

[化合物(42)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp: 134-135°C。

<実施例2; 1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)の合成>

3-[N-(2-シアノベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル(390mg)より実施例1と同様の方法で無色結晶の1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(43)(160mg)を得た。

[化合物(43)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.80 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp: 132-134°C。

<実施例3; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール(44)の合成>

3-[N-(2-クロロベンジル)ベンゾイルアミノ]-4-ニトロ安息香酸

エチル (460 mg) より実施例 1 と同様の方法で黄色結晶の 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール (44) (220 mg) を得た。

[化合物 (44) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.18 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=1Hz), 7.68 (1H, d, J=1Hz), 7.90 (1H, d, J=10Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp: 140-142°C。

<実施例 4; 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) の合成>

3-[N-(2-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (390 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (45) (160 mg) を得た。

[化合物 (45) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp: 134-135°C。

<実施例 5; 6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (46) の合成>

3-[N-(4-フルオロベンジル)ブチリルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (400 mg) より実施例 1 と同様の方法で無色結晶の 6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール

(46) (160mg) を得た。

[化合物(46)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J=7Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=1Hz), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 134–135°C。

<実施例6>

実施例1と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例6-1 ; 6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール(47)>

[化合物(47)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4Hz)。

mp : 84–85°C。

<実施例6-2 ; 6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(48)>

[化合物(48)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J=8.5 及び 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz)。

mp : 142–146°C。

<実施例6-3 ; 1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニ

ル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (49) >

[化合物 (49) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)。

mp : 153-156°C。

<実施例 6-4 ; 1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (50) >

[化合物 (50) の物性]

無色固体。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m)。

<実施例 6-5 ; 2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール (51) >

[化合物 (51) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 122-126°C。

<実施例 6-6 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (52) >

[化合物 (52) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

Mass (FAB) : 308 (M+1).

IR (Nujol) : 2210cm^{-1} .

<実施例 6-7 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (53)>

[化合物 (53) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.38 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.06 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.23 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$).

mp : 111-113°C.

<実施例 6-8 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ベンチルベンズイミダゾール (54)>

[化合物 (54) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.08 (1H, td, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=9, 2\text{Hz}$).

<実施例 7 ; 5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (55)>

1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (2.8 g) にエタノール (20 ml) 及び 10% 水酸化ナト

リウム水溶液 (10.4 g) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸で pH 6 に調整した。結晶を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、無色固体の 5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (55) (2.46 g) を得た。

〔化合物 (55) の物性〕

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, s)。

<実施例 8>

実施例 7 と同様の方法で以下の化合物を合成した。

<実施例 8-1 ; 6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (56) >

〔化合物 (56) の物性〕

無色固体。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s)。

<実施例 8-2 ; 2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール (57) >

〔化合物 (57) の物性〕

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz)。

<実施例 8-3 ; 6-カルボキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (58) >

[化合物 (58) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

mp : 224-229°C。

<実施例 8-4 ; 2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (59) >

[化合物 (59) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 216-219°C。

<実施例 9 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール (390 mg) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を含む塩化メチレン (10 ml) に加えて調製された懸濁液に、室温下、数分を要して塩化オキサリル (0.208 ml) を滴下した。同温度で 2 時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (60) (450 mg) を白色粉末として得た。本品は不安定であるので精製することなく次の工程の原料物質として用いた。

<実施例 10 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェ

ニルメチルカルバモイル) - 2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (400 mg) をN, N-ジメチルホルムアミドを1滴加えた塩化メチレン (3 ml) に溶解した。この溶液に塩化オキサリル (28 mg) を5℃で加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノベンジルアミン塩酸塩 (271 mg) とトリエチルアミン (1 ml) を塩化メチレン (10 ml) に加えて調製しておいた混液中に室温下で加えた。得られた反応混合物を同温度で1時間攪拌し、水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーで展開・精製し、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (61) (215 mg) を得た。

[化合物 (61) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)。

mp: 155-156℃。

<実施例 11; 1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (62) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) と4-アミノモルホリン (124 mg) より実施例 10 と同様の方法で1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2

—n—プロピルベンズイミダゾール (62) (205 mg) を得た。

[化合物 (62) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp : 195-197°C。

<実施例 12 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) とチオモルホリン (125 mg) より実施例 10 と同様の方法で 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール (63) (160 mg) を得た。

[化合物 (63) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)。

mp : 160-162°C。

<実施例 13 ; 2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (64) の合成>

6-カルボキシ-2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール (200 mg) と 2-アミノメチルピリジン (126 mg) より実施例 1

0と同様の方法で2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(64)(230mg)を得た。

[化合物(64)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J=8Hz), 1.42 (2H, sextet, J=8Hz), 1.82 (2H, quintet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.76 (1H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp: 175-176°C。

<実施例14; 2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)の合成>

2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-5-カルボキシベンズイミダゾール(100mg)より実施例10と同様の方法で2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール(65)(170mg)を得た。

[化合物(65)の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz)。

mp: 195-198°C。

<実施例 15 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール (66) の合成>

塩化メチレン (10 ml) にモルホリン (298 mg、30%メタノール溶液) を加えて調製した溶液に、室温下 1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (140 mg) を加えた。反応混合物を同温で 1 時間攪拌した後、水洗・乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで再結晶して 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール (66) (20 mg) を得た。

[化合物 (66) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)。

mp : 193-195°C。

<実施例 16 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (67) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩 (150 mg) と 2-アミノメチルビリジン (85 mg) より実施例 15 と同様の方法で 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (67) (95 mg) を得た。

[化合物 (67) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7

.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)。

mp : 134-135°C。

<実施例 17>

実施例 15 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

<実施例 17-1 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(68)>

[化合物(68)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m)。

mp : 206-209°C。

<実施例 17-2 ; 6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(69)>

[化合物(69)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m)。

mp : 96°C。

<実施例 17-3 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[2-ビリジルメチル]カルバモイル]ベンズイミダゾール(70)>

[化合物(70)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7

4.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 183-185°C。

<実施例 17-4 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-
[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(71)>

[化合物(71)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 115-116°C。

<実施例 17-5 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール(72)>

[化合物(72)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)。

mp : 99°C。

<実施例 17-6 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-ビベロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(73)>

[化合物(73)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.54 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J

=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5, 2H), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s)。

mp : 131-134°C。

<実施例 17-7 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (74) >

[化合物 (74) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m)。

mp : 168°C。

<実施例 17-8 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (75) >

[化合物 (75) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170-173°C。

<実施例 17-9 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (76) >

[化合物 (76) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.2

3 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 193-195°C。

<実施例 17-10 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール (77)>

[化合物 (77) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m)。

mp : 143-146°C。

<実施例 17-11 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモヒペリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (78)>

[化合物 (78) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 136-137°C。

<実施例 17-12 ; 1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (79)>

[化合物 (79) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78-6.84 (2H,

m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz).

mp : 129-131°C.

<実施例 17-13 ; 2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (80) >

[化合物 (80) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5Hz).

mp : 97-100°C.

<実施例 17-14 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (81) >

[化合物 (81) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.5 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz).

mp : 167-168°C.

<実施例 17-15 ; 2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (82) >

[化合物 (82) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m),

2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.44 (2H, d, J=5Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, dt, J=7.5 及び 2Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 112-114°C。

<実施例 17-16 ; 2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ピペロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(83)>

[化合物(83)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170-173°C。

<実施例 17-17 ; 2-[[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル] カルボニルアミノメチル]-ヒリジン1-オキサイド(84)>

[化合物(84)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

mp : 204-207°C。

<実施例 17-18 ; 2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ヒリジルメチルカルバモイル)ベンズイミダゾール(85)>

[化合物(85)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.60 (1H, br ピーク), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

mp : 154-155°C.

<実施例 18 ; 6-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (86) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (200mg) を *t*-ブチルアルコール (5ml) に懸濁し、ジフェニルフオスフォリルアジド (0.19ml) とジイソプロピルエチルアミン (0.21ml) を室温で加えた。反応混合物を4時間還流した後、酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル/ヘキサン (1:10-1:3) を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して6-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (86) (165mg) を得た。

[化合物 (86) の物性]

無色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.98 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, $J=8\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=1, 10\text{Hz}$), 7.08 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.24 (1H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$).

mp : 166-168°C.

<実施例 19 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-*n*-プロピルベンズイミダゾール (87) の合成>

6-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (200 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) に四塩化チタンの1モル濃度のジクロロメタン溶液 (0.14 ml) とトリエチルアミン (0.36 ml) を0℃で加え、20℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル/ヘキサン (1:10-1:3) を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (87) (140 mg) を得た。

[化合物 (87) の物性]

無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (3H, t, J=8Hz), 1.90 (2H, sextet, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85 (1H, d, J=10Hz)。

mp: 124-126℃。

<実施例 20; 1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (88) の合成>

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (150 mg) とトリエチルアミン (61 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、室温でメタンスルホンクロライド (70 mg) を加え1時間攪拌後、希塩酸で洗浄し、水洗後乾燥し、減圧留去した。残渣固体をエーテルで濾取し1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (88) (124 mg) を得た。

[化合物 (88) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H

, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 191-193°C。

<実施例 21 ; 6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (89) の合成>

6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (150mg) とトリエチルアミン (61mg) の塩化メチレン (3ml) 溶液に無水酢酸 (62mg) を、室温で加え 1 時間攪拌し水洗後、乾燥した後減圧留去した。残渣をエーテルで結晶化し 6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (89) (143mg) を得た。

[化合物 (89) の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz)。

mp : 180-182°C。

<実施例 22 ; 6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (90) の合成>

塩化メチレン (10ml)、トリフルオロ酢酸 (1ml) の混合溶媒に 6-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (700mg) を溶かし、室温下、5 時間攪拌した。反応液に少量の塩化メチレンを加え、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、留去する。残渣をノルマルヘキサンとエーテルの混合溶媒より結晶化して 6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール (90) (455mg) を得た。

[化合物(90)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 121-122°C。

<実施例23 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール(91)の合成>

実施例21と同様にして、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール(91)を製造した。

[化合物(91)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 8.50 (1H, s)。

mp : 198°C。

<製造例12 ; 3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(18.4g)とN,N-ジメチルアニリン(200ml)の混合物に、氷浴下塩化アセチル(9ml)を加え、室温下2時間、さらに50°Cで2時間攪拌した。反応液を冷した1N-塩酸にあげ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4)で精製することにより、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(19.6g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J=1.8Hz), 10.19(1H, s)。

<製造例 13 ; 4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造>

製造例 12 の方法に従い、3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.02g) と塩化フェニルアセチル (1.87g) から、4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (3.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, q, J=7.2 Hz), 7.34-7.49(5H, m), 7.79(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.7Hz), 9.39(1H, d, J=1.6Hz), 10.15(1H, s)。

<製造例 14 ; 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.706g) の N, N-ジメチルホルムアミド (12ml) 溶液に、氷浴下で 60% 水素化ナトリウム (0.406g) を加え、室温で 40 分攪拌した。臭化 2-クロロベンジル (1.806g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合を冷した 1N-塩酸にあげ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4) で精製することにより、油状の 3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (2.08g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.28-4.45(2H, m), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 5.34(1H, d, J=14.5Hz), 7.16-7.44(4H, m), 7.69(1H

, d, J=1.7Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

<製造例 15 ; 4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.49g) と臭化2- (トリフルオロメチル) ベンジル (1.69g) から4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, J=15.4Hz), 5.40(1H, d, J=15.4Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.7Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

mp : 153.5-158.0°C。

<製造例 16 ; 4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチルの製造>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と臭化4- (トリフルオロメチル) ベンジル (1.71g) から4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.52g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, m), 4.42(1H, d, J=14.6Hz), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

<製造例 17 ; 3- [N- (2-シアノベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸2-シアノベンジルエステルの製造>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.802g) とN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (1.50g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分攪拌した。次に臭化2-シアノベンジル (3.93g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを注ぎ、析出した結晶を濾別した。得られた結晶は酢酸エチルで洗浄し、さらにクロロホルムに溶かした。固体成分を除いた濾液を濃縮すると3- [N- (2-シアノベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸2-シアノベンジルエステルの黄色結晶が1.96g得られた。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.92(3H, s), 4.92(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.24(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.44(2H, dd, $J=7.9$ 及び 2.9Hz), 7.36(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.25(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.8Hz)。

<製造例 18 ; 4-アミノ-3- (N-*i*-プロピルブチルアミノ) 安息香酸エチルの製造>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) とN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。次にヨウ化イソプロピル (1.46g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、5日間100℃で攪拌した。反応液を希塩酸 (80g) と酢酸エチル (80g) の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層は水洗 (50g) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、4-ニトロ-3- (N-*i*-プロピルブチルアミノ) 安息香酸エチルの粗精製物 (0.260g) を得た。続いて、室温下、3- (N-*i*-プロピルブチルアミノ) -4-ニトロ安息香酸エチル (0.260g) にエタノール (3ml) と酢

酸 (2ml) を加え、さらに還元鉄 (0.519g) を加え、4時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル (30ml) と希塩酸 (30ml) を加えて分液し、有機層は水洗 (30ml) 後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、4-アミノ-3-(N-*i*-プロピルブチルアミノ)安息香酸エチルを0.06g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 0.82(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.87(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz)。

<製造例 19; 3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造>

製造例 12 の方法に従い、4-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (4.04g) と塩化フェニルアセチル (3.74g) から3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (6.00g) を得た。

<製造例 20; N-ベンゼンスルホン-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸 (20.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド (300ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (28.9g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらにベンゼンスルホンアミド (28.00g) とジアザビスクロウデセン (27.16g) を加え、100°Cで4日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムと10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、激しく攪拌した。水層に10%塩酸を加え中和し、クロロホルムを加え激しく攪拌した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホン-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (14.4g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 6.93(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, J=7.5Hz), 7.74(1H, t, J=7.5Hz), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s)。

<製造例 2 1 ; N-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩の製造>

N-ベンゼンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に20%炭酸水素カリウム水溶液 (56.5g) と4-ブロモメチルビフェニル (11.5g) を加え、70°Cで3時間攪拌した。冷却して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩を4.27g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.42(4H, m), 7.57-7.71(4H, m), 7.75-7.81(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.61(1H, br t)。

IR(Nujol) : 1598cm⁻¹。

<製造例 2 2 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミドカリウム塩の製造>

N-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-ニトロベンズアミドカリウム塩 (4.27g) 、20%炭酸水素カリウム水溶液 (10.7g) 、及びメタノール (200ml) の混合物に5%パラジウム/炭素 (0.64g) を加え、水素雰囲気下35°Cで14時間攪拌した。アセトンと水の混合溶液 (アセトン/水=5/2, 400ml) を加えて析出した結晶を溶解し、固体を濾別した。濾液を濃縮して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミドカリウム塩 (3.15g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.31(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.85(2H, s), 4.91(1H, br t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07(1H, s), 7.13(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.36(4H, m), 7.43-7.47(4H, m), 7.60(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.65(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.73-7.76(2H, m)。

IR(Nujol) : 1574cm^{-1} 。

<製造例 2 3 ; N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの製造>

4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸 (1.00g) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.20g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に塩化オキサリル (1.25g) を氷冷下で滴下した。さらに室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させた。この結晶を、2-アミノメチルビリジン (0.483g) とトリエチルアミン (0.35g) の塩化メチレン (15ml) 溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、有機層を水洗 (100ml x 2回)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄した。有機層を濃縮して N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドを 0.99g 得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.33(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=5.0$ 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.71(1H, dt, $J=1.8$ 及び 7.8Hz), 7.84(1H, s), 8.14(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.8Hz), 8.58(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.77(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.47(1H, s)。

<製造例 2 4 ; N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドの製造>

N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.0g) のメタノール (150ml) 溶液に 5% バラジウム/炭素 (2.53g) を加え、水素雰囲気下 60°C で 15 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=7/3

)で精製することにより、N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドを8.02g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.06(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.09(2H, s), 7.10(1H, dd, J=1.9 及び 8.2Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, dt, J=1.7 及び 7.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.8Hz), 9.19(1H, s)。

<製造例 25; N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.80g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に塩化4-ベンジルオキシベンジル (1.31g) と炭酸水素ナトリウム (1.18g) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)ベンズアミドを0.434g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.07(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 5.68(1H, t, J=5.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, m), 7.25(2H, dd, J=3.4 及び 7.4Hz), 7.32(4H, t, 7.5Hz), 7.38(2H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.72(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.49(1H, dd, J=1.9 及び 5.3Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.28(1H, s)。

<製造例 26; N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)ベンズアミドの製造>

N-(2-ピリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.80g) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) に塩化3,4-メチレンジオキ

シベンジル (0.962g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ)ベンズアミドを0.49g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.08(3H, s), 4.29(2H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.27(1H, s), 5.97(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 6.96(1H, s), 7.10(1H, d, J=1.3 Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6 及び 8.2Hz), 7.25-7.32(3H, m), 7.76(1H, dt, J=1.2 及び 7.6Hz), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 8.90(1H, t, J=5.8Hz), 9.28(1H, s)。

<製造例 27 ; N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの製造>

N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.800g) のメタノール (10ml) 溶液に4-(4-ブロモメチルフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール (1.08g) と炭酸水素ナトリウム (0.710g) を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミノ]ベンズアミドを0.830g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.11(3H, s), 4.43-5.56(2H, m), 5.92(1H, t, J=5.9Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.15(1H, dd, J=1.6 及び 8.1Hz), 7.22(2H, dd, J=1.9 及び 8.1Hz), 7.33(1H, d, J=8.1Hz), 7.57(2H, d, J=8.1Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.09(2H, d, J=8.2Hz), 8.47(1H, dd, J=1.9 及び 5.2Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.34(1H, s), 9.58(1H, s)。

<製造例 28 ; N-ベンゼンスルホンル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベン
ズアミドの製造>

4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸 (10.00g) の N, N-ジメチルホルムアミド (300ml) 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール (14.45g) を加え、室温で1時間攪拌した。次に、ベンゼンスルホンアミド (14.03g) とジアザビスクロウンデセン (13.58g) を加え、100℃で72時間攪拌した。クロロホルムと水を加え、分液した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホンル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドを12.67g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(2H, dd, J=1.4 及び 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 8.38(1H, d, J=1.9Hz), 10.34(1H, s)。

<製造例 29 ; N-ベンゼンスルホンル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズ
アミドの製造>

N-ベンゼンスルホンル-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (12.67g) をメタノール (200ml) と水 (30ml) に溶かし、炭酸水素カリウム (7.59g) を加えた。水素雰囲気下、40℃で24時間、5%パラジウム/炭素 (2.53g) 触媒で水素化した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホンル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミドを6.72g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.06(3H, s), 7.07(1H, dd, J=1.8 及び 8.3Hz), 7.17(1H, d, J=1.8Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(2H, t), 7.68(1H, t), 7.96(2H

, d, J=7.5Hz), 9.19(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

<製造例 3 0 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.60g) と臭化2-ニトロベンジル (0.52g) からN-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.0Hz), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, t, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=7.7Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 9.37(1H, s)。

<製造例 3 1 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミドの製造>

製造例 3 2 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.60g) と臭化ベンジル (0.47g) からN-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミド (0.38g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, J=5.5Hz), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, J=7.3 Hz), 7.37(2H, d, J=7.6Hz), 7.53(2H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s)。

<製造例 3 2 ; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.60g

）と臭化2, 4-ジフルオロベンジル (0.656g) と炭酸水素カリウム (0.423g) のメタノール (7ml) 溶液を60°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(2, 4-ジフルオロベンジルアミノ) ベンズアミドを0.370g得た。

【化合物の物性】

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.05(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.5Hz), 5.60(1H, s), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, s), 7.16-7.27(3H, m), 7.38-7.51(4H, m), 7.82(2H, d, J=7.2Hz), 9.27(1H, s), 12.35(1H, s)。

<製造例33; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と臭化4-ニトロベンジル (0.436g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.52g) を得た。

【化合物の物性】

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.09(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.0Hz), 6.10(1H, s), 6.89(1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8 及び 8.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.68(1H, t, J=7.6Hz), 7.92(2H, dd, J=1.4 及び 7.4Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 9.36(1H, s), 12.28(1H, s)。

<製造例34; N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジャゾール-4-イル) ベンジルアミノ] ベンズアミドの製造>

製造例32の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と4-(4-ブロモメチルフェニル)-1, 2, 3-チアジャゾール (0.45g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジャゾール-4-イル) ベンジルアミノ] ベンズアミド (0

.38g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.10(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.3Hz), 5.96(1H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=1.7 及び 8.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.65(1H, t, J=7.1Hz), 7.93(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s), 12.31(1H, s)。

<製造例 3 5 ; 3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸 (20.2g)、97%硫酸 (11.4g)、及びエタノール (300ml) の混合物を23時間加熱還流下で攪拌した。減圧下エタノールを100ml留去し、室温まで冷却した後、反応液を炭酸水素ナトリウム (19.5g) を含む氷水 (200ml) にあけた。析出した結晶を濾別、水洗した。さらに、結晶を酢酸エチルとヘキサンの1対2の混合液 (30ml) に分散し、結晶を濾別、ヘキサン洗浄、続いて乾燥した。3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチルを18.0g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 6.41(2H, br s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.85(1H, d, J=1.8Hz)。

<製造例 3 6 ; 3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノ-2-ニトロ安息香酸エチル (2.98g) とN, N-ジメチルアニリン (20ml) の溶液に塩化アセチル (13ml) を氷浴中で滴下した。室温で48時間攪拌した。10%塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチル抽出 (2回)、有機層を水洗 (3回) した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にヘキサンを加え結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄し、乾燥することにより3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチルを3.30g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.42(3H, t), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q), 8.27(1H, dd,

J=1.9 及び 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=1.9Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.54(1H, br s)。

<製造例 37 ; 4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチルの製造>

水素雰囲気下、3-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸エチル (149.4g)、5%パラジウム/炭素 (14.9g)、及びエタノール (1500ml) の混合物を15時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を少量のエタノールに溶かし、ジソプロピルエーテルを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチルを114.4g得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s)

<実施例 24 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (92) の合成>

3-[N-(2-クロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (2.07g) にエタノール (20ml) と酢酸 (11ml) 及び還元鉄 (3.07g) を加え、4時間還流した。固体を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=100/0~70/30) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (92) (1.46g) を得た。

[化合物 (92) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

<実施例 25 ; 6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイ

ミダゾール (93) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) とヨウ化メチル (0.843g) から 3-(N-メチルブチルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (1.00g) を得た。続いて実施例 24 の方法で 6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (93) (0.56g) を得た。

[化合物 (93) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.89-1.97(2H, m), 2.89(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 4.38-4.44(2H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.05(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 26 ; 1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (94) の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム (0.428g) と N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) のスラリーに、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下し、30分間室温で攪拌した。次にヨウ化n-ブチル (1.97g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を滴下して、50°Cで13時間加熱した。反応液を希塩酸 (70g) と酢酸エチル (70g) の混合液に注ぎ抽出した。得られた有機層を水洗 (2回)、乾燥後、減圧濃縮して 3-(N-n-ブチルブチルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.59g) を得た。続いて、実施例 24 の方法で 1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (94) (0.81g) を得た。

[化合物 (94) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.43(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.75-1.83(2H, m), 1.91-1.98(2H, m), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.42(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.5Hz), 8.06(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 27 ; 1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (95) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化 3-クロロベンジル (1.64g) から 3-[N-(3-クロロベンジル)ブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (95) (0.57g) に変換した。

[化合物 (95) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, s), 7.21-7.29(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

<実施例 28 ; 1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (96) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-ブチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化ベンジル (1.36g) から 3-[N-ベンジルブチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (96) (0.97g) に変換した。

[化合物 (96) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.91(2H, m), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.03(1H, d, J=6.4Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 8.00(1H, s)。

<実施例 29 ; 1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (97) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-ブチリルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.86g) と臭化4-クロロベンジル (1.64g) から3- [N- (4-クロロベンジル) ブチリルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1- (4-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (97) (1.06g) に変換した。

[化合物 (97) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 及び 1.2Hz)。

<実施例 30 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (98) の合成>

実施例 24 の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.82g) から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (98) (1.32g) を得た。

[化合物 (98) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.97(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz)。

<実施例 31 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (99) の合成>

実施例 24 の方法に従い、4-ニトロ-3- [N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アセチルアミノ] 安息香酸エチル (1.52g) から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール

(99) (1.22g) を得た。

[化合物(99)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz)。

<実施例32 ; 1-(3, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(100)の合成>

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)と臭化3, 4-ジクロロベンジル(1.74g)から3-[N-(3, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1-(3, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(100) (0.76g)に変換した。

[化合物(100)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.3Hz), 7.16(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz)。

<実施例33 ; 1-(ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(101)の合成>

製造例14の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル(1.51g)と4-クロロメチルビフェニル(1.46g)から、3-[N-(ビフェニル-4-イルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物(1.44g)を得た。続いて実施例24の方法で1-(ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(101) (1.13g)を得た。

[化合物(101)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.1$

Hz), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz)。

<実施例 34 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (102) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と臭化2-メチルベンジル (1.65g) から3- [N- (2-メチルベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (102) (0.81g) に変換した。

[化合物 (102) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.98(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

<実施例 35 ; 6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (103) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.16g) と塩化2-メトキシベンジル (1.44g) から3- [N- (2-メトキシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (103) (1.18g) を得た。

[化合物 (103) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.4Hz), 6.82(1H, t, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.27(1H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd,

J=1.5 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 36 ; 6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (104) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.60g) と塩化4-メトキシベンジル (1.49g) から、3- [N- (4-メトキシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (104) (1.27g) を得た。

[化合物 (104) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.31(2H, s), 6.84(2H, m), 7.00(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 37 ; 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (105) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル (1.93g) から3- [N- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (105) (0.89g) に変換した。

[化合物 (105) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.50(2H, s), 5.60(2H, s), 6.38(1H, d, J=6.7Hz), 6.88(1H, dd, J=1.5 及び 7.3Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.69-7.78(2H, m), 7.79(1H, dd, J=0.8 及び 8.1Hz), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz)。

<実施例 38 ; 1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (106) の合成>

実施例 24 の方法に従い、3-[N-(2-シアノベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸2-シアノベンジルエステル (3.33g) から1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (106) (1.75g) を得た。

[化合物 (106) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

<実施例 39 ; 1-(ビフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (107) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と2-ブロモメチルビフェニル (1.47g) から、3-[N-(ビフェニル-2-イルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1-(ビフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (107) (1.31g) に変換した。

[化合物 (107) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3Hz), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.21(1H, dt, J=9.0 及び 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, J=7.3 及び 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.3Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)

<実施例 40 ; 1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (108) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化ベンジル (1.02g) から3-(N-ベンジルアセチルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (108) (0.71g) に変換した。

〔化合物 (108) の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, J=8.3 及び 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.02(1H, d, J=1.2Hz)

<実施例 41 ; 1-(4-tert-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (109) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化4-tert-ブチルベンジル (1.35g) から3-[N-(4-tert-ブチルベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で1-(4-tert-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (109) の粗精製物 (1.60g) を得た。

<実施例 42 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール (110) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と臭化2-ナフチルメチル (1.32g) から3-[N-(2-ナフチルメチル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾールの粗精製物 (110) (1.28g) を得た。

<実施例 43 ; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (111) の合成>

製造例 14 の方法に従い、4-ニトロ-3-プロピオニルアミノ安息香酸エチル (2.00g) と 4-クロロメチルピフェニル (2.28g) から 3- [N- (ピフェニル-4-イルメチル) プロピオニルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法により、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (111) (2.07g) に変換した。

[化合物 (111) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.43 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33-7.36 (1H, m), 7.43 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.51-7.56 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 8.05 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)。

<実施例 44 ; 1- (2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (112) の合成>

製造例 14 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (3.15g) と臭化 2-クロロベンジル (3.85g) から 4- [N- (2-クロロベンジル) アセチルアミノ] -3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1- (2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (112) (2.54g) に変換した。

[化合物 (112) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.43 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.4Hz), 8.47 (1H, s)。

<実施例 45 ; 1- (2, 6-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (113) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.

50g) と臭化2, 6-ジクロロベンジル (2.14g) から3- [N- (2, 6-ジクロロベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1- (2, 6-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (113) (0.91g) に変換した。

[化合物 (113) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, J=7.6 及び 8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.91(1H, dd, J=8.4 及び 1.5 Hz)。

<実施例46 ; 6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (114) の合成>

4-アミノ-3- (N-i-プロピルブチルアミノ) 安息香酸エチル (0.06g) に酢酸 (2ml) を加え、90°Cで14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (114) を0.05 g得た。

[化合物 (114) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(6H, d, J=6.9Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 4.67-4.76(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 及び 1.5Hz), 8.25(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例47 ; 2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール (115) の合成>

4-ニトロ-3-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル(0.924g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、氷浴下で60%水素化ナトリウム (0.166g) を加え、室温で一時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.50ml) を加え、室温で一時間攪拌した。反応液を冷した1N-塩酸にあげ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を

1N-塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10～1／4）で精製することにより、4-ニトロ-3-[N-(メチル)フェニルアセチルアミノ]安息香酸エチル(0.510g)を得た。このもの(0.148g)にエタノール(2ml)、酢酸(1ml)、及び還元鉄(0.240g)を加え、2時間還流した。固体を濾別し、濾液を濃縮後、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝2／1）で精製して、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール(115)を0.090g得た。

〔化合物(115)の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 3.63(3H, s), 4.32(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5及び8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例48 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(116)の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム(0.357g)とN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)のスラリーに、3-アセチルアミド-4-ニトロ安息香酸エチル(1.50g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液を滴下し、30分間攪拌した。次に塩化2, 4-ジクロロベンジル(1.74g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液を滴下して、30分間攪拌した。反応液を希塩酸(50g)と酢酸エチル(60g)の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層を水(50g)で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮して、3-[N-(2, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を3.5g得た。このものは精製することなく、エタノール(23ml)、酢酸(12ml)に溶解し、さらに還元鉄(3.32g)を加え、6時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固体を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(60ml)と希塩酸(50ml)を加え分液した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50g)で洗浄し、つづいて水(50g)で2回洗浄し、減圧濃縮した。

。得られた残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4/1~1/1）で精製し、1-（2,4-ジクロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール（116）を0.94g得た。

〔化合物（116）の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz)。

<実施例49：6-カルボキシ-1-（4-クロロベンジル）-2-n-プロピルベンズイミダゾール（117）の合成>

1-（4-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール（1.06g）に10%水酸化ナトリウム水溶液（3.57g）とエタノール（5 ml）と水（3.57g）を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6にした。減圧濃縮して得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、0.80gの残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=4/1）で精製し、6-カルボキシ-1-（4-クロロベンジル）-2-n-プロピルベンズイミダゾール（117）を0.63g得た。

〔化合物（117）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 5.83(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, s)。

<実施例50：6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール（118）の合成>

実施例49の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルカルボニルベンズイミダゾール（0.56g）から6-カルボキシ-1-メチル-2-n-

プロピルベンズイミダゾール (118) (0.46g) を得た。

【化合物 (118) の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.79-1.93(2H, m), 3.06(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.31(1H, s)。

<実施例 51 ; 6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (119) の合成>

実施例 49 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (0.045g) から 6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (119) (0.045g) を得た。

【化合物 (119) の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ) : 0.98(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.61(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.74-1.82(2H, m), 2.89(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.21-3.24(2H, m), 4.78-4.83(1H, m), 7.51(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.26(1H, s)。

<実施例 52 ; 1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (120) の合成>

実施例 49 の方法に従い、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.81g) から 1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (120) (0.60g) を得た。

【化合物 (120) の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.02(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33-1.41(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 3.07(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.0Hz), 8.35(1H, s), 13.13(1H, s)。

<実施例 53 ; 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (121) の合成>

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (10.0g) にエタノール (80ml) 及び10%水酸化ナトリウム水溶液 (37g) を加え4時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (8.30g) を得た。

<実施例54 ; 6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (122) の合成>

実施例53の方法に従い、1- (2, 6-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.90g) から6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (122) (0.72g) を得た。

[化合物 (122) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.60(3H, s), 5.71(2H, s), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.57(3H, t, J=8.2Hz), 7.73(2H, m), 12.57(1H, s)。

<実施例55 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (123) の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1.17g) から6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (123) (0.98g) を得た。

[化合物 (123) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.70(2H, s), 6.46-6.51(1H, m), 7.51(2H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.82-7.87(1H, m), 7.91(1H, s)。

<実施例56 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (124) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール (1.22g) から6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール (124) (1.07g) を得た。

[化合物 (124) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.85(3H, s), 5.92(2H, s), 7.50(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=8.5Hz), 8.31(1H, s), 13.3(1H, br s)。

<実施例 57; 6-カルボキシ-1-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (125) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.76g) から6-カルボキシ-1-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (125) (0.55g) を得た。

[化合物 (125) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.56(3H, s), 5.61(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.46(1H, d, J=1.9Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 8.07(1H, s), 12.76(1H, s)。

<実施例 58; 1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (126) の合成>

1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.97g) に10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.61g) とエタノール (5ml) と水 (3ml) を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。減圧濃縮し得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (126) (0.85g) を得た。

[化合物(126)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, J=1.1 及び 8.3Hz), 7.27(1H, t, J=7.3Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, s)。

<実施例59 ; 6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(127)の合成>

実施例58の方法に従い、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール(0.57g)から6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール(127)(0.35g)を得た。

[化合物(127)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, J=4.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, s)。

<実施例60 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(128)の合成>

実施例58の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(0.61g)から、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール(128)(0.35g)を得た。

[化合物(128)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.0Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 12.66(1H, s)。

<実施例61 ; 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(121)の合成>

1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.456g) にエタノール (15ml) 及び5%水酸化ナトリウム水溶液 (10.6g) を加え一時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (121) (0.645g) を得た。

<実施例62 ; 6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (129) の合成>

1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.94g) に10%水酸化ナトリウム水溶液 (3.10g) とエタノール (10ml) を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。析出した結晶を濾別し乾燥することにより、6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (129) を0.68g得た。

[化合物 (129) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.1Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 7.98(1H, s), 12.72(1H, s)。

<実施例63 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (130) の合成>

実施例53の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.10g) から1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (130) (0.83g) を得た。

[化合物 (130) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.43(2H, m), 7.62(5H, m), 7.79(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.5Hz), 8.09(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.72(1H, br s)。

<実施例 6 4 ; 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (131) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.34g) から 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (131) (0.55g) を得た。

[化合物 (131) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.06(1H, s), 12.71(1H, s)。

<実施例 6 5 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (132) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (0.81g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (132) (0.49g) を得た。

[化合物 (132) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz), 7.26(1H, d, J=7.4 Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.97(1H, d, J=1.1Hz), 12.71(1H, s)。

<実施例 6 6 ; 6-カルボキシ-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (133) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.63g) から 6-カルボキシ-1- (2-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (133) (1.00g) を得た。

[化合物 (133) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s), 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m), 7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s)。

<実施例 6 7 ; 6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (134) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.27g) から6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (134) (0.99g) を得た。

[化合物 (134) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t)。

<実施例 6 8 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (135) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.89g) から6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (135) (0.74g) を得た。

[化合物 (135) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s), 6.08(1H, d, J=6.5Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s)。

<実施例 6 9 ; 6-カルボキシ-1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (136) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (2-シアノベンジル) -6- (2-シアノベンジロキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾール (2.04g) から6-カルボキ

シー-1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (136) (1.14g) を得た。

[化合物 (136) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(1H, dt, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=6.7Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.70(1H, s)。

<実施例 70 ; 6-カルボキシ-1- (ビフェニル-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール (137) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-2-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.31g) から6-カルボキシ-1- (ビフェニル-2-イルメチル) -2-メチルベンズイミダゾール (137) (1.07g) を得た。

[化合物 (137) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.26(1H, dt, J=7.7 及び 1.4Hz), 7.31(1H, dd, J=7.5 及び 1.3Hz), 7.36(1H, dt, J=7.5 及び 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 12.72(1H, s)。

<実施例 71 ; 1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (138) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.71g) から1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (138) (0.59g) を得た。

[化合物 (138) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.

27(1H, t, J=7.2Hz), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)。

<実施例 7 2 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1 3 9) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1.28g) から6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (1 3 9) (0.80g) を得た。

[化合物 (1 3 9) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.09(1H, s), 12.68(1H, s)。

<実施例 7 3 ; 1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (1 4 0) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (2.07g) から1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (1 4 0) (1.70g) を得た。

[化合物 (1 4 0) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s)。

<実施例 7 4 ; 5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1 4 1) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1-(2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (3.70g) から5-カルボキシ-1-(2-クロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (141) (2.48g) を得た。

[化合物 (141) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s)。

<実施例 75 ; 5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (142) の合成>

実施例 53 の方法に従い、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (0.26g) から、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (142) (0.15g) を得た。

[化合物 (142) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 及び 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 及び 1.6Hz), 12.69(1H, s)。

<実施例 76 ; 2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (143) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.635g) から2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (143) (0.488g) を得た。

[化合物 (143) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.21(1H, d, J=1.2Hz), 12.71(1H, br s)。

<実施例 77 ; 2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベン

ズイミダゾール (144) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1.00g) から2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (144) (0.780g) を得た。

[化合物 (144) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s)。

<実施例 78 ; 2-ベンジル-5-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (145) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.50g) から2-ベンジル-5-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (145) (0.40g) を得た。

[化合物 (145) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)。

<実施例 79 ; 2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (146) の合成>

実施例 53 の方法に従い、2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.48g) から2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (146) (0.35g) を得た。

[化合物 (146) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 12.78(1H, br s)。

<実施例 80 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (147) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.690g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (147) (0.483g) を得た。

[化合物 (147) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, J=0.7Hz), 8.32(1H, s), 13.15(1H, s)。

<実施例 81 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (148) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.38g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (148) (0.270g) を得た。

[化合物 (148) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, J=6.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.43(2H, t, J=7.3Hz), 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz), 8.45(1H, s)。

<実施例 82 ; 5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (149) の合成>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (3.00g) に 還元鉄 (6.64g)、

エタノール (48ml) 及び酢酸 (24ml) を加え、12時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノール (100ml) と35%塩酸 (5.2g) を加え、5時間加熱還流した。反応液は炭酸水素ナトリウム (6.3g) で中和し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (70ml) と水 (70ml) を加え分液した。有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮すると、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (149) の粉末1.53gを得た。

[化合物 (149) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.41(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.27(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 83 ; 2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (150) の合成>

3-ニトロ-4-フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル (3.60g) のエタノール (47ml)、酢酸 (23ml) 及び還元鉄 (6.4g) の混合物を4時間加熱還流した。固体を濾別、濾液を濃縮した。残渣にエタノール (50ml) と35%塩酸 (5g) を加え、加熱還流下で40時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (150) を2.30g得た。

[化合物 (150) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.6Hz), 8.23(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)。

<実施例 84、85 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール (151) 及び5-エトキシカルボニル-2-メチル

—1— (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (152) の合成>

5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g) にN, N-ジメチルホルムアミド (15ml)、臭化2-ニトロベンジル (1.59g) 及び炭酸水素ナトリウム (1.23g) を加え、60°Cで1時間加熱した。反応液に酢酸エチル (70ml) と水 (70ml) を加え分液した後、有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで3回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮して、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールと5-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールの混合物を得た。中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/4~0/100) で精製することにより、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (151) (0.614g) と5-エトキシカルボニル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (152) (0.259g) を得た。

【化合物 (151) の物性】

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 及び 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz)。

【化合物 (152) の物性】

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0 Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 及び 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 86、87 : 2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (153) 及び2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) -5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (154) の合成>

実施例 8 4、8 5 の方法に従い、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と臭化 2-クロロベンジル (3.94g) から 2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 3) (1.06g) と 2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 4) (0.640g) を得た。

【化合物 (1 5 3) の物性】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.83(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.97(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, $J=1.2$ 及び 8.6Hz)。

【化合物 (1 5 4) の物性】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.41(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.97(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12-7.28(7H, m), 7.40(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.60(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

<実施例 8 8、8 9 ; 2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 5) 及び 2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 6) の合成>

実施例 8 4、8 5 の方法に従い、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (2.37g) と臭化 2, 4-ジクロロベンジル (4.45g) から 2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 5) (0.49g) と 2-ベンジル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (1 5 6) (0.52g) を得た。

【化合物 (1 5 5) の物性】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t), 4.24(2H, s), 4.37(2H, q), 5.32(2H, s),

6.08(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.24(5H, m), 7.41(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.4Hz)。

〔化合物(156)の物性〕

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.28(2H, s), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.90(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.08-7.28(6H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 8.56(1H, d, J=0.9Hz)。

＜実施例90；5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(157)の合成＞

3-アミノ-4-ニトロ-安息香酸エチル(4.00g)のメタノール(100ml)溶液に5%パラジウム/炭素(0.50g)を加え、水素雰囲気下、50°Cで16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより3, 4-ジアミノ安息香酸エチルを得た。これにトリフルオロ酢酸(20ml)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(157)を4.46g得た。

〔化合物(157)の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.33(1H, s)。

＜実施例91、92；1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(158)及び1-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(159)の合成＞

実施例84、85の方法に従い、5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール(2.00g)と4-ブロモメチルピフェニル(10.08g)から1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロ

メチルベンズイミダゾール (158) (0.69g) と 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (159) (0.38g) を得た。

[化合物 (158) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.39(3H, t), 4.38(2H, q), 5.64(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.52-7.57(4H, m), 7.95(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.09(2H, dd, $J=1.4$ 及び 8.8Hz), 8.14(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)。

[化合物 (159) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.41(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, $J=1.3$ 及び 9.1Hz), 8.65(1H, s)。

<製造例 38 ; 1- (2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

水素化リチウムアルミニウム (1.54g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、20~25°Cの範囲で 1- (2-クロロベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (2.66g) のテトラヒドロフラン (20ml) をゆっくり加えた。さらに、室温で1時間攪拌した。テトラヒドロフラン (30ml) を加え、反応液を希釈した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて水素化リチウムアルミニウムを分解、固化し、テトラヒドロフラン層を分離した。溶媒を溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、1- (2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールを1.45g得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.53(3H, s), 4.77(2H, s), 5.39(2H, s), 6.40(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.20-7.28(3H, m), 7.45(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.70(1H, d, JH=8.2Hz)。

<製造例 39 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 38 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (5.30g) と水素化リチウムアルミニウム (2.17g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.72g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

<製造例 40 ; 1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩の製造>

1- (2-クロロベンジル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.56g) に塩化チオニル (5ml) を加え、室温で 20分、80°C で 20分攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残渣をクロロホルム (10ml) に溶解し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、ヘキサン洗浄、乾燥することにより、1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩を 4.07g 得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.01(3H, s), 4.68(2H, s), 5.61(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz)。

<製造例 41 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズ

イミダゾール (3.62g) のクロロホルム溶液 (30ml) に塩化チオニル (2ml) を室温で加え、60°Cで1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止し、クロロホルム層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾールを2.04g得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.67(3H, s), 4.71(2H, s), 5.40(2H, s), 7.12(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31-7.38(3H, m), 7.43(2H, t), 7.52-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

<製造例42; 1-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロベンジル)-6-ヒドロキシメチル-2-メチルベンズイミダゾール (3.46g) のトルエン (100ml) 溶液に二酸化マンガン (3.46g) を加え、モレキュラーシーブ4Aで脱水しながら3.5時間トルエンを加熱還流した。固体を濾別し、クロロホルム洗浄した。濾液を濃縮して1-(2-クロロベンジル)-6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾールを3.35g得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.61(3H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.11(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27(1H, t), 7.48(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.81(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.3Hz), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.02(1H, s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1676cm^{-1} 。

mp : $124.1-125.2^\circ\text{C}$ 。

<製造例43; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アセトニトリルの製造>

1-(2-クロロベンジル)-6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール

(1.20g) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液にシアン化カリウム (0.450g) 及び18-クラウン-6 (0.450g) を加え、室温で18時間攪拌した。クロロホルムと水と少量のアンモニア水を加え、抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アセトニトリル (0.500g) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.52(3H, s), 3.80(2H, s), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, t), 7.10-7.19(2H, m), 7.23(1H, t), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

<製造例 4 4 ; 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾールの製造>

米国特許第5294631号に記載の方法で合成した4-アミノ-3-(2-クロロベンジル) アミノ安息香酸 (0.490g) に98%蟻酸 (0.5ml) を加え、1時間還流した。反応液に析出した固体を集めた。水洗後、乾燥することにより6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾールを0.468g得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.69(2H, s), 7.02(1H, dd, J=1.5 及び 7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.5Hz), 7.36(1H, dt, J=1.7 及び 7.5Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.09(1H, s), 8.54(1H, s), 12.8(1H, br s)。

<実施例 9 3 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (9 2) の合成>

4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (86.0g) と炭酸カリウム (37.3g) のエタノール (750ml) 溶液に臭化2-クロロベンジル (100g) を加え、60℃で14時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を500mlまで減圧濃縮した。35%塩酸 (38

.7g)を加え、60°Cで2時間攪拌した。固体を濾別後、炭酸水素ナトリウムで中和した後、エタノールを減圧留去した。酢酸エチルと水を加え、抽出した(3回)。有機層を水洗、乾燥後、有機層が300mlになるまで溶媒を留去した。析出した結晶を濾別し、エタノールから再結晶することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾールを54.3g得た。また、すべての濾液を集め、濃縮して得られた結晶をエタノールから再結晶することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(92)を18.1g得た。

[化合物(92)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

mp: 126.0-127.0°C。

<実施例94: 6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(121)の合成>

1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール(60.0g)に10%水酸化ナトリウム水溶液(240g)とエタノール(200ml)を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥すると6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(121)(54.7g)を得た。

[化合物(121)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s)。

mp: 300.8-303.0°C。

<実施例 95 ; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (160) の合成>

1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アセトニトリル (0.500g) に 10%塩酸を加え、15時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1~4/1) で精製することにより、1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (160) (0.170g) を得た。

[化合物 (160) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.42(3H, s), 3.56(2H, s), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d), 6.96(1H, t), 7.03(1H, s), 7.13(2H, m), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.62(1H, d), 8.90(1H, br s)。

<実施例 96 ; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル (161) の合成>

1-(2-クロロベンジル) -6-ホルミル-2-メチルベンズイミダゾール (2.73g) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液にトリフェニルホスホラニル酢酸メチル (4.49g) を加え、加熱還流下で 6 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより 1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル (161) の粗精製物を 7.43g 得た。この粗精製物はすぐさま次の反応に用いた。

<実施例 97 ; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸 (162) の合成>

上記の 1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチルの粗精製物 3.29g をエタノール (20ml) に溶かし、5%水酸化ナトリウム水溶液 (10.1g) を加え、2 時間還流した。塩酸水溶液で反応液を中和し、溶媒

を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒液：クロロホルム／メタノール＝9／1～6／1）で精製することにより、1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸（162）を1.10g得た。

〔化合物（162）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=15.9Hz), 6.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, t), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.70(3H, m), 7.99(1H, s), 12.35(1H, br s)。

＜実施例98；6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（163）の合成＞

6-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（45.0g）のN, N-ジメチルホルムアミド（950ml）溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール（45.8g）を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（47.1g）及びジアザビスクロウンデセン（35.0g）を加え、100℃で70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水（300ml）及びメタノール（200ml）を加え、さらに35%塩酸（60.7g）を加えて溶液をpH5.5に調整した。析出した結晶を濾別、メタノールと水（1／1）の混合液（200ml）で洗浄し、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾールを38.4g得た。また、濾液に水を加えて析出した結晶を濾別、水洗し、乾燥することにより13.3gを得た。結晶を合わせ、アセトン（3300ml）と水（900ml）を加え加熱することにより溶解した。この溶液を加熱下、溶媒を200ml留去し、冷却した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（163）を33.8g得た。

〔化合物（163）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.53(3H, s), 5.46(2H, s), 6.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, m), 7.27(1H, m), 7.48(1H, m), 7.52(2H, m), 7.60(1H, m), 7.69(1H, d

, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90(1H, m), 8.09(2H, m), 8.11(1H, s), 11.84(1H, br s)。

IR(KBr) : 1684, 1448 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 440($M+1$)。

mp : 273.5–274.3°C。

<実施例 99 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (164) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6-カルボキシベンズイミダゾール (0.600g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.546g)、ベンゼンスルホンアミド (0.529g)、ジアザビスクロウンデセン (0.512g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (164) (0.473g) を得た。

[化合物 (164) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.29(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.88(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33-7.37(1H, m), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.59-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.4Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1684 cm^{-1} 。

mp : 149.5–157.0°C。

<実施例 100 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (165) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、ベンゼンスルホンアミド (0.470g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (165) (0.480g) を得た。

[化合物 (165) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=7.9$ 及び 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 12.50(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1} 。

mp : $137.0-138.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 101 ; 5-(4-クロロベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (166) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、4-クロロベンゼンスルホンアミド (0.573g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から 5-(4-クロロベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (166) (0.520g) を得た。

[化合物 (166) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(3H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s)。

IR(KBr) : 1619cm^{-1} 。

mp : $261.5-263.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 102 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (167) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.485g)、2-ナフタレンスルホンアミド (0.620g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (167) (0.352g) を得た。

[化合物(167)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.20(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 8.23(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1685cm^{-1} 。

mp : $236.5-238.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例103 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(168)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.539g)、メタンスルホンアミド(0.316g)、ジアザビスクロウンデセン(0.506g)から1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール(168)(0.564g)を得た。

[化合物(168)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.49(3H, s), 3.35(3H, s), 5.60(2H, s), 6.43(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.23(1H, t), 7.34(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.5Hz), 8.13(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 11.94(1H, br s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1670cm^{-1} 。

mp : $302.0-303.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例104 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(169)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.539

g)、1-ブタンスルホンアミド (0.456g)、ジアザビシクロウンデセン (0.506g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (169) (0.595g) を得た。

〔化合物 (169) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 8.11(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.86(1H, br s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1} 。

mp : $214.0-217.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 105 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (170) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-オクタンスルホンアミド (0.406g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (170) (0.309g) を得た。

〔化合物 (170) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.13-1.28(8H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.86(1H, s)。

IR(KBr) : 1674cm^{-1} 。

mp : $180.0-183.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 106 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンス

ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (171) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、2-プロパンスルホンアミド (0.328g)、ジアザビスクロウンデセン (0.404g) から 1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (171) (0.417g) を得た。

[化合物 (171) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.30(6H, d, J=6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s)。

IR(KBr) : 1670cm⁻¹。

mp : 215.0-217.5°C。

<実施例 107 ; 1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (172) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.323g)、1-ブタンスルホンアミド (0.273g)、ジアザビスクロウンデセン (0.303g) から 1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (172) (0.349g) を得た。

[化合物 (172) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.68(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.26(1H, d, J=1.4Hz), 11.97(1H, s)。

IR(KBr) : 1676cm⁻¹。

mp : 219.5–222.5°C.

<実施例 108 ; 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (173) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルキボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-ブタンスルホンアミド (0.364g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (173) (0.459g) を得た。

[化合物 (173) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.42(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr) : 1670cm⁻¹。

mp : 222.0–223.0°C.

<実施例 109 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (174) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.340g)、ブタンスルホンアミド (0.300g)、ジアザビシクロウンデセン (0.320g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-エチルベンズイミダゾール (174) (0.300g) を得た。

[化合物 (174) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.44(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.7Hz)

, 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.01(1H, s)。IR(Nujol) : 1687, 1682 cm^{-1} 。
mp : 171.8-173.0°C。

<実施例 110 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175) >

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.483g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.396g)、ベンゼンスルホンアミド (0.383g)、ジアザビシクロウンデセン (0.371g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (175) (0.508g) を得た。

[化合物 (175) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.81(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.96-8.01(3H, m), 8.42(1H, s), 12.65(1H, s)。

IR(KBr) : 1685 cm^{-1} 。

mp : 164.5-167.0°C。

<実施例 111 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (176) の合成 >

実施例 98 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (0.270g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.221g)、ベンゼンスルホンアミド (0.214g)、ジアザビシクロウンデセン (0.207g) から 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (176) を得た。

ル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール (176) (0.286g) を得た。

[化合物 (176) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 5.79(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.67(6H, m), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.4Hz), 8.49(1H, s), 12.69(1H, s)。

IR(KBr) : 1699cm⁻¹。

mp : 248.5-251.0°C。

<実施例 112 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (177) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (0.930g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.972g)、ベンゼンスルホンアミド (0.942g)、ジアザビスクロウンセン (0.906g) から 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル) ベンズイミダゾール (177) (0.730g) を得た。

[化合物 (177) の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.54-7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

白色粉末。

<実施例 113 ; N-ベンゼンスルホン-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アクリルアミド (178) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸 (1.10g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (1.09g)

、ベンゼンスルホンアミド (1.06g)、ジアザビシクロウンデセン (1.02g) から N-ベンゼンスルホニル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アクリルアミド (178) (1.05g) を得た。

[化合物 (178) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.47(3H, s), 5.55(2H, s), 6.46-6.55(2H, m), 7.22(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52-7.66(6H, m), 7.69(1H, t), 7.93(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 12.17(1H, br s)。

IR(KBr) : 1687cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 466($M+1$)。

mp : $243.1-244.3^\circ\text{C}$ 。

<実施例 114 ; N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アセトアミド (179) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸 (0.170g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.175g)、ベンゼンスルホンアミド (0.170g)、ジアザビシクロウンデセン (0.164g) から N-ベンゼンスルホニル-2-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] アセトアミド (179) (0.09g) を得た。

[化合物 (179) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.44(3H, s), 3.57(2H, s), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.20(1H, t), 7.32(1H, t), 7.47(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52-7.59(3H, m), 7.67(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 12.28(1H, br s)。

IR(KBr) 1719cm^{-1} 。

mp : $236.2-237.8^\circ\text{C}$ 。

<実施例 115 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) の合成>

6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (9.00g) にジクロロメタン (150ml) と数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (6.84g) を滴下し、数分間攪拌した。さらに室温で1.5時間攪拌した後、約3分の1容まで減圧濃縮した。析出を集め、これを氷冷下2-アミノメチルピリジン (2.69g) とトリエチルアミン (7.34g) のジクロロメタン (200ml) 溶液に数回に分けて加えた。15時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (180) を4.35g得た。

[化合物 (180) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz) 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm⁻¹。

mp : 204.5-206.5°C。

<実施例 116 ; 1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (181) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.402g)、塩化オキサリル (0.468g)、2-アミノメチルピリジン (0.199g)、トリエチルアミン (0.559g) から1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (181) (0.213g) を得た。

[化合物 (181) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.08(3H, t, J=7.4Hz) 1.92(2H, m) 2.88(2H, m) 3.76

(3H, s) 4.80(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=2.5$ 及び 7.5Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67-7.77(4H, m), 7.80(1H, s), 8.58(1H, dd, $J=4.9$ 及び 0.9Hz)。

IR(KBr) : 1647cm^{-1} 。

mp : $140.5-141.5^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 117 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (182) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、塩化オキサリル (0.253g)、2-アミノメチルビリジン (0.108g)、トリエチルアミン (0.302g) から 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (182) (0.164g) を得た。

[化合物 (182) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 6.40(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20-7.27(2H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=0.9$ 及び 8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.72(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.4Hz), 7.77(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1} 。

mp : $156.5-157.5^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 118 ; 2-n-プロピル-1-i-プロピル-6- [(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (183) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール (0.095g)、塩化オキサリル (0.100g)、2-アミノメチルビリジン (0.039g)、トリエチルアミン (0.097g) から 2-n-プロピル-1-i-プロピル-6- [(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール (1

83) (0.020g) を得た。

〔化合物(183)の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.69(6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.87-1.93(2H, m), 2.90(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=7.3$ 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1631cm^{-1} 。

mp : $155.0-156.9^\circ\text{C}$ 。

<実施例119 ; 1-n-ブチル-2-n-プロピル-6- [(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(184)の合成>

実施例115の方法に従い、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール(0.500g)、塩化オキサリル(0.487g)、2-アミノメチルピリジン(0.208g)、トリエチルアミン(0.582g)から1-n-ブチル-2-n-プロピル-6- [(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(184)(0.283g)を得た。

〔化合物(184)の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.37-1.46(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.81(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=7.3$ 及び 2.4Hz), 7.36(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1631cm^{-1} 。

mp : $105.8-107.2^\circ\text{C}$ 。

<実施例120 ; 1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6- [(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(185)の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-

n-プロピルベンズイミダゾール (0.580g)、塩化オキサリル (0.407g)、2-アミノメチルピリジン (0.173g)、トリエチルアミン (0.486g) から1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (185) (0.311g) を得た。

[化合物 (185) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.85-1.93(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.73(3H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr) : 1643cm⁻¹。

mp : 157.7-158.8°C。

<実施例 121 ; 1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (186) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール (0.850g)、塩化オキサリル (0.949g)、2-アミノメチルピリジン (0.404g)、トリエチルアミン (1.132g) から1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (186) (0.350g) を得た。

[化合物 (186) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 7.03(2H, d, J=6.5Hz), 7.21(1H, dd, J=7.1 及び 2.1Hz), 7.18-7.34(4H, m), 7.60(1H, s), 7.65-7.72(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.2Hz)。

IR(KBr) : 1642cm⁻¹。

mp : 121.9-123.1°C。

<実施例 122 ; 1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリ

ジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (187) の合成>

実施例 115の方法に従い、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-プロピルベンズイミダゾール (0.547g)、塩化オキサリル (0.384g)、2-アミノメチルピリジン (0.163g)、トリエチルアミン (0.458g) から1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (187) (0.089g) を得た。

[化合物 (187) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.02(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.84-1.92(2H, m), 2.77-2.83(2H, m), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=6.4$ 及び 0.4Hz), 7.27(2H, dd, $J=8.3$ 及び 1.3Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=4.9$ 及び 0.8Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1643cm^{-1} .

mp : $158.8-161.0^\circ\text{C}$.

<実施例 123 ; 2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (188) の合成>

実施例 115の方法に従い、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール (0.310g)、塩化オキサリル (0.295g)、2-アミノメチルピリジン (0.108g)、トリエチルアミン (0.303g) から2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (188) (0.171g) を得た。

[化合物 (188) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 3.66(3H, s), 4.35(2H, s), 4.80(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.21-7.37(7H, m), 7.66(1H, br t), 7.67-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1632cm^{-1} .

mp : 168.5–169.5°C.

<実施例 1 2 4 ; 1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 8 9) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.600g)、塩化オキサリル (0.472g)、2-アミノメチルビリジン (0.201g)、トリエチルアミン (0.188g) から 1- (2, 6-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 8 9) (0.040g) を得た。

[化合物 (1 8 9) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 7.23(1H, dd, J=7.1 及び 2.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s), 7.66-7.71(3H, m), 7.78(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)。

IR(KBr) : 1635cm⁻¹。

mp : 225.7–226.9°C.

<実施例 1 2 5 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 0) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.970g)、塩化オキサリル (0.736g)、2-アミノメチルビリジン (0.261g)、トリエチルアミン (0.726g) から 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 0) (0.713g) を得た。

[化合物 (1 9 0) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.54(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=5.8Hz), 7.34(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(1H, t

, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62(1H, br s), 7.68(1H, dt, $J=1.7$ 及び 7.7Hz), 7.72-7.82(3H, m), 7.87(1H, s), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1648cm^{-1} 。

mp : $172-174^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 1 2 6 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 1) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.970g)、塩化オキサリル (0.736g)、2-アミノメチルビリジン (0.261g)、トリエチルアミン (0.726g) から 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (1 9 1) (0.194g) を得た。

[化合物 (1 9 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.15(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23(1H, m), 7.33(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63(1H, br s), 7.67-7.74(2H, m), 7.77(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1637cm^{-1} 。

mp : $188.5-190.0^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 1 2 7 ; 1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 9 2) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.393g)、2-アミノメチルビリジン (0.167g)、トリエチルアミン (0.469g) から 1- (3, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1 9 2) (0.264g) を得た。

〔化合物(192)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.58(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.85(1H, dd, $J=8.3$ 及び 2.2Hz), 7.14(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.6Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.65-7.77(4H, m), 7.92(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1638cm^{-1} .

mp : $219.0-220.7^\circ\text{C}$.

<実施例128 ; 2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (193) の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル) ベンズイミダゾール (0.453g)、塩化オキサリル (0.411g)、2-アミノメチルピリジン (0.175g)、トリエチルアミン (0.490g) から2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (193) (0.100g) を得た。

〔化合物(193)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.42(3H, s), 2.54(3H, s), 4.75(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.01(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.17-7.24(3H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.63-7.73(2H, m), 7.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1635cm^{-1} .

mp : $154.0-157.0^\circ\text{C}$.

<実施例129 ; 1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (194) の合成>

実施例115の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.997g)、塩化オキサリル (0.858g)、2-アミノメチルピリジン (0.309g)、トリエチルアミン (1.02g) から1-(2-メトキシベ

ンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (194) (0.918g) を得た。

[化合物 (194) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.60(3H, s), 3.89(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.60(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.79(1H, dt, $J=0.8$ 及び 7.4Hz), 6.91(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.20-7.28(2H, m), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.56(1H, br t), 7.66-7.75(3H, m), 7.95(1H, m), 8.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1652cm^{-1} 。

mp : $136-138.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 130 ; 1- (4-メトキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (195) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (4-メトキシベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.985g)、塩化オキサリル (0.858g)、2-アミノメチルビリジン (0.309g)、トリエチルアミン (1.02g) から 1- (4-メトキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (195) (0.697g) を得た。

[化合物 (195) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 3.76(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.32(2H, s), 6.83(2H, m), 7.00(2H, m), 7.22(1H, dd, $J=5.1$ 及び 6.8Hz), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.60(1H, br t), 7.67-7.76(3H, m), 7.97(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1652cm^{-1} 。

mp : $191.5-192.2^\circ\text{C}$ 。

<実施例 131 ; 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (196) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.74g)、塩化オキサリル (0.45g)、2-アミノメチルピリジン (0.19g)、トリエチルアミン (0.53g) から 1- [2- (ベンゼンスルホニルメチル) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (196) (0.64g) を得た。

[化合物 (196) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.57(3H, s), 4.50(2H, s), 4.74(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.63(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=7.4$ 及び 1.5Hz), 7.09-7.19(3H, m), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.53-7.61(3H, m), 7.64(1H, dt, $J=7.6$ 及び 1.6Hz), 7.68-7.79(5H, m), 7.84(1H, s), 8.52(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

IR(neat) 1646cm^{-1} .

液体。

<実施例 132 ; 1- (2-シアノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (197) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-シアノベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.14g)、塩化オキサリル (0.998g)、2-アミノメチルピリジン (0.425g)、トリエチルアミン (1.19g) から 1- (2-シアノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (197) (1.03g) を得た。

[化合物 (197) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.64(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.21(1H, dt, $J=5.6$ 及び 1.8Hz), 7.33(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.39-7.47(2H, m), 7.65-7.79(5H, m), 7.89(1H, s), 8.56(1H, dd, $J=4.9$ 及び 0.9Hz).

IR(KBr) : 2223, 1642cm^{-1} .

mp : 150.5–151.4°C.

<実施例 133 ; 1-(ピフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(198)の合成>

実施例 115の方法に従い、1-(ピフェニル-2-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(1.07g)、塩化オキサリル(0.796g)、2-アミノメチルビリジン(0.339g)、トリエチルアミン(0.950g)から1-(ピフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(198)(0.672g)を得た。

[化合物(198)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.38(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.27(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.48(2H, t, J=5.5Hz), 7.49(1H, s), 7.57-7.73(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1630, 1619cm⁻¹。

mp : 179.8–180.8°C.

<実施例 134 ; 1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(199)の合成>

実施例 115の方法に従い、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.59g)、塩化オキサリル(0.56g)、2-アミノメチルビリジン(0.24g)、トリエチルアミン(0.67g)から1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(199)(0.66g)を得た。

[化合物(199)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.9Hz), 5.36(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.21(1H, dd, J=6.9 及び 5.0Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.65-7.75(4H, m), 7.96(1H, d, J=0.8Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 124.0–124.9°C。

<実施例 1 3 5 ; 1- (4-*t*-ブチルベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2 0 0) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、1- (4-*t*-ブチルベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.544g)、塩化オキサリル (0.428g)、2-アミノメチルピリジン (0.183g)、トリエチルアミン (0.511g) から1- (4-*t*-ブチルベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2 0 0) (0.477g) を得た。

[化合物 (2 0 0) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.27(9H, s), 2.60(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.34(2H, s), 6.98(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.1Hz), 7.29-7.35(3H, m), 7.62(1H, br s), 7.65-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1646 cm^{-1} 。

mp : 140.4–142.8°C。

<実施例 1 3 6 ; 2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) -6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2 0 1) の合成>

実施例 1 1 5 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) ベンズイミダゾール (0.80g)、塩化オキサリル (0.64g)、2-アミノメチルピリジン (0.27g)、トリエチルアミン (0.77g) から2-メチル-1- (2-ナフチルメチル) -6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2 0 1) (0.47g) を得た。

[化合物 (2 0 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.60(3H, s), 4.75(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 7.17-7.23(2H, m), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.60-

7.82(7H, m), 8.00(1H, d, J=1.0Hz), 8.53(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 143.0–144.5°C。

<実施例 137 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) の合成>

実施例 115 の方法に従い、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.356g)、2-アミノメチルピリジン (0.151g)、トリエチルアミン (0.424g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (202) (0.410g) を得た。

[化合物 (202) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.45(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, dt, J=4.9 及び 7.7Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.49–7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=7.8 及び 1.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 123.0–124.0°C。

<実施例 138 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- [2- (ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (203) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.461g)、塩化オキサリル (0.728g)、2-アミノメチルピリジン (0.174g)、トリエチルアミン (0.486g) から 1- (2-クロロベンジル) -6- [2- (ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (203) (0.110g) を得た。

[化合物 (203) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=6.5 Hz), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=1.1 及び 8.0 Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1646cm⁻¹。

mp : 144.0-145.0°C。

<実施例 139 ; 2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (204) の合成>

実施例 115 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (0.367g)、塩化オキサリル (0.299g)、2-アミノメチルピリジン (0.217g)、トリエチルアミン (0.360g) から2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (204) (0.241g) を得た。

[化合物 (204) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.56(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.8Hz), 5.83(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.22(1H, dt, J=5.0 及び 1.7Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.43-7.52(2H, m), 7.64(1H, s), 7.68(1H, dt, J=7.6 及び 1.7Hz), 7.75(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, d, J=1.3Hz), 8.28(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm⁻¹。

mp : 194.8-196.7°C。

<実施例 140 ; 2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (205) の合成>

実施例 115 の方法に従い、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (0.096g)、塩化オキサリル (0.078g)、2-アミノメ

チルピリジン (0.048g)、トリエチルアミン (0.093g) から2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (205) (0.079g) を得た。

[化合物 (205) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.57(3H, s), 4.80(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.80(2H, s), 6.43(1H, d, $J=7.4$ 及び 0.8Hz), 7.17(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22(1H, dt, $J=5.5$ 及び 1.8Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44-7.52(2H, m), 7.67(1H, s), 7.69(1H, d, $J=7.8$ 及び 1.9Hz), 7.82(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, $J=8.0$ 及び 1.6Hz), 8.28(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1645cm^{-1} .

mp : $\sim 96^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 141 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩 (206) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.500g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.541g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、2-ナフタレンスルホンアミド (0.689g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.506g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、 100°C で48時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した。析出した結晶を濾別し、少量のメタノールに溶かし、さらに酢酸エチルを加え、結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールナトリウム塩 (206) を0.508g得た。

[化合物(206)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.38(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(1H, t), 7.45(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51-7.57(3H, m), 7.77-7.93(5H, m), 7.99(1H, m), 8.35(1H, s)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 512($M+1$)。

mp : $352.0-354.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例142 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(207)の合成>

実施例141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.600g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.647g)、1-ナフタレンスルホンアミド(0.829g)、ジアザビスクロウンデセン(0.608g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(207)(0.390g)を得た。

[化合物(207)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.46(3H, s), 5.49(2H, s), 6.39(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.16(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.36(1H, t), 7.40-7.45(2H, m), 7.50(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.75-7.81(2H, m), 7.87(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.86(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1633cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 512($M+1$)。

mp : $\sim 265^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例143 ; 6-(4-クロロベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2

ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (208) の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.432g)、4-クロロベンゼンスルホンアミド (0.510g)、ジアザビスクロウンデセン (0.404g) から6-(4-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (208) (0.270g) を得た。

[化合物 (208) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.4Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.82(4H, m)。

IR(KBr) : 1592cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 496(M+1)。

mp : 360-362°C(分解)。

<実施例 144 ; 6-(3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (209) の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.486g)、3-クロロベンゼンスルホンアミド (0.573g)、ジアザビスクロウンデセン (0.456g) から6-(3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩を得た。これをメタノールと水の混合溶液にとかし、10%塩酸でpH5~6にした。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-(3-クロロベンゼンスルホンカルバモイル) -1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (209) (0.420g) を得た。

[化合物(209)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, J=7.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, t, J=8.6Hz), 7.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.10(1H, s)。

IR(KBr) : 1687cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 474(M+1)。

mp : 254.5-257.5°C(分解を伴う)。

<実施例145 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール(210)の合成>

実施例144の方法に従い、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール(0.466g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.401g)、ベンゼンスルホンアミド(0.389g)、ジアザビスクロウンデセン(0.377g)から5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール(210)(0.447g)を得た。

[化合物(210)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.10-7.26(6H, m), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, J=7.6Hz), 8.23(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm⁻¹。

mp : 152.0-155.0°C。

<実施例146 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール(211)の合成>

実施例144の方法に従い、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール(0.760g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0

.654g)、ベンゼンスルホンアミド (0.634g)、ジアザビスクロウンデセン (0.614g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2-クロロベンジル) ベンズイミダゾール (211) (0.803g) を得た。

[化合物 (211) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s)。

IR(KBr) : 1704cm^{-1} 。

mp : $143.0-144.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 147 ; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) の合成>

6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.627g) にジクロロメタン (10ml) と一滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル (0.493g) を滴下し、数分攪拌した。さらに室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮を行ない、塩化オキサリルを除去し、残渣をジクロロメタン (10ml) に溶解した。氷冷下この溶液を、2-アミノメチルビリジン (0.167g) とトリエチルアミン (0.469g) の塩化メチレン (5ml) 溶液に滴下した。1時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 : アセトン/ジエチルエーテル=1/1) にて精製した。さらに酢酸エチル (5ml) に溶解し、ヘキサン (2ml) を加え結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (180) を0.359g得た。

[化合物 (180) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.40(2H, s), 6.33

(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz), 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645 cm^{-1} 。

mp : 204.1-206.3°C。

<実施例 148 ; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (212) の合成>

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.886g) と N,N-ジメチルホルムアミド (1滴) のジクロロメタン (13ml) 溶液に、氷冷下で塩化オキサリル (0.655g) を加え、室温で15時間攪拌した。析出した結晶を濾別、塩化メチレン洗浄し、減圧乾燥した。この結晶を、2-アミノメチルビリジン (0.235g) とトリエチルアミン (0.653g) のジクロロメタン (15ml) 溶液に氷冷下で加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止し、水洗 (2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (212) を0.774g得た。

[化合物 (212) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m), 7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1642 cm^{-1} 。

mp : 205.0-206.5°C。

<実施例 149 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジ

ル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.902g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.973g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (0.943g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.913g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルム溶解し、酢酸エチルを加えて、結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (163) を0.667g得た。

<実施例150: 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (213) の合成>

実施例141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.637g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.533g)、ベンゼンスルホンアミド (0.516g)、ジアザビスクロウンデセン (0.500g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (213) (0.365g) を得た。

[化合物 (213) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.52(3H, s), 5.52(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.31-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.58-7.63(4H, m), 7.78-7.82(3H, m), 9.97(1H, s)。

IR(Nujol): 1591cm⁻¹。

mp : 289.0–290.0°C(分解を伴う)。

＜実施例 151 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) の合成＞

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (5.02g) のN, N-ジメチルホルムアミド (110ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (5.41g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (5.24g) 及びジアザビスクロウンデセン (5.08g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を加え、100°Cで70時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出(2回)して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (163) を4.96g得た。

＜実施例 152 ; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホンカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩 (214) の合成＞

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.600g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.647g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド (0.596g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.609g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで72時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エテルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶をエタノール (25ml) とメタノール (25ml) の混合溶媒で洗浄した。結晶を乾燥することにより1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホンカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩 (214) (0.420g) を得た。

[化合物(214)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.84(3H, s), 5.82(2H, s), 7.08(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30(1H, t), 7.40(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.07-8.13(2H, m)。

IR(KBr) : 1634cm^{-1} 。

Mass(CI) : m/e 432($M+1-\text{HCl}$)。

mp : $332-335^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例153、154 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)及び6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(216)の合成>

実施例152の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.460g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.445g)、ベンゼンスルホンアミド(0.431g)、ジアザピシクロウンデセン(0.418g)から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩(215)(0.540g)を得た。

[化合物(215)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.71(3H, s), 5.74(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.63(2H, t), 7.71(1H, t), 7.78(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=1.4$ 及び 8.7Hz), 7.99(2H, m), 8.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1} 。

mp : $236.0-238.0^\circ\text{C}$ 。

このものを炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、水洗、メタノール洗浄後、乾燥することにより、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジ

ル) -2-メチルベンズイミダゾール (216) が得られた。

[化合物 (216) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60-7.75(6H, m), 7.99(2H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, s), 12.40(1H, s)。

IR(KBr) : 1540cm⁻¹。

mp : 238.2.-239.9°C。

<実施例 155 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メトキシベンゼンスルホンカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (217) の合成>

6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にN, N'-カルボジイミダゾール (0.431g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.498g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.405g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで67時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) し得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=100/2~100/10) で精製し、濃縮後、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合液から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1- (2-クロロベンジル) -6- (4-メトキシベンゼンスルホンカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (217) を0.450g得た。

[化合物 (217) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.46(3H, s), 3.83(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 7.33(1H, t), 7.56(1H, d, J=7.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.91(2H, d, J=9.0Hz),

8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

IR(KBr) : 1683 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 470(M+1)。

mp : 271.0–274.0°C。

<実施例 156 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエン
スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (218) の合成>

実施例 155 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.4
85g)、 α -トルエンスルホンアミド (0.512g)、ジアザビシクロウンデセン (0
.456g) から 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α -トルエンスルホ
ニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (218) (0.350g) を得た。

[化合物 (218) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.48(3H, s), 4.36(2H, s), 5.53(2H, s), 6.40(1H, d, J=6.8Hz), 7.15–7.28(6H, m), 7.32(1H, t), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, d), 7.83–7.87(2H, m)。

IR(KBr) : 1593 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 454(M+1)。

mp : 193–196°C(泡状)。

<実施例 157 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-(2, 5-ジメチルベンゼンス
ルホンカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (219) の合成>

実施例 155 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール (0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.5
39g)、2, 5-キシレンスルホンアミド (0.616g)、ジアザビシクロウンデセン
(0.506g) から 1-(2-クロロベンジル)-6-(2, 5-ジメチルベンゼンスルホ
ニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (219) (0.490g) を得た。

[化合物(219)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.35(3H, s), 2.48(3H, s), 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 468(M+1)。

mp : $266.5-267.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例158 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(220)の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液にN,N'-カルボジイミダゾール(0.432g)を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、4-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.538g)及びジアザビスクロウンデセン(0.405g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を加え、 100°C で84時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと塩酸を加えて攪拌すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(220)を0.300g得た。

[化合物(220)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 8.16(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.37(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1621cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 485(M+1)。

mp : 330-332°C.

<実施例 159 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンカルバモイル]ベンズイミダゾール (221) の合成>

実施例 158 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.486g)、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.676g)、ジアザビスクロウンデセン (0.457g) から 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンカルバモイル]ベンズイミダゾール (221) (0.390g) を得た。

[化合物 (221) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d, H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz)

IR(KBr) : 1620cm⁻¹.

Mass(FAB) : m/e 508(M+1).

mp : 288.0-292.0°C.

<実施例 160 ; 6-(2-クロロベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩 (222) の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.450g) の N, N'-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に N, N'-カルボジイミダゾール (0.485g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド (0.575g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.457g) の N, N'-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を加え、100°Cで72時間攪拌した。反応液を

冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶を濾別した。結晶をエタノールに溶かしアンモニア水を加えpH7に調整し、さらにジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩(222)を0.360g得た。

[化合物(222)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12(4H, br s), 7.19(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28-7.38(4H, m), 7.46(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.78-7.82(2H, m), 7.97(1H, m)。

IR(KBr): 1590cm^{-1} 。

Mass(FAB): m/e 474($M+1-\text{NH}_3$)。

mp: $264.0-267.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例161; 6-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)の合成>

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.490g)とN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)の塩化メチレン(8ml)溶液に、氷冷下で塩化オキサリル(0.437g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。28%アンモニア水(4ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え抽出した。有機層を濃縮後して析出した結晶を集め、乾燥して6-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(223)(0.240g)を得た。

[化合物(223)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.48(3H, s), 5.54(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21-8.02(3H, m), 7.31(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75(1H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr) : 1666 cm^{-1} .

mp : 112.0–114.0°C.

<実施例 162 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (224) の合成>

2-ベンジル-6-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.315g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.248g) を一度に加え、室温で1時間攪拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド (0.240g) 及びジアザビスクロウンデセン (0.233g) のN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液を加え、100°Cで62時間攪拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出 (2回) して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。残渣にメタノール (4ml) と20%炭酸水素カリウム水溶液 (4ml) を加え均一にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (224) を0.310g得た。

[化合物 (224) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.32(1H, s), 5.61(2H, s), 6.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.18-7.10(5H, m), 7.82-7.58(6H, m), 7.97(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(1H, s), 12.43(1H, br s).

IR(KBr) : 1703 cm^{-1} .

mp : 236.0–238.0°C.

<実施例 163 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (225) の合成>

実施例 152の方法に従い、2-ベンジル-5-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (0.385g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール

ル (0.304g)、ベンゼンスルホンアミド (0.294g)、ジアザビスクロウンデセン (0.285g) から5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-ベンジル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) ベンズイミダゾール (225) (0.270g) を得た。

[化合物 (225) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.28(2H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.06(6H, m), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.57(5H, m), 8.05-7.95(2H, m), 8.24(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1691cm⁻¹。

mp : 107.0-110.0°C。

<実施例 164 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール (226) の合成>

N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (5ml) にテトラメトキシメタン (0.220g) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、20%炭酸水素カリウム水溶液を加え塩基性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を集め、これにメタノール (10ml)、10%塩酸 (0.50g)、35%塩酸 (0.35g) を加え、60°Cで15時間攪拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-ヒドロキシベンズイミダゾール (226) (0.219g) を得た。

[化合物 (226) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.07(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s)。

IR(KBr) : 1704, 1686cm⁻¹。

Mass(FD) : m/e 483(M)。

mp : 268.7–273.9°C.

<実施例 165 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (227) の合成>

N-ベンゼンスルホニルカルバモイル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.800g) のメタノール (10ml) 溶液に二硫化炭素 (2ml) を加え、50°Cで70時間攪拌した。クロロホルムと水を加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (227) (0.719g) を得た。

[化合物 (227) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=6.3Hz), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1701cm⁻¹。

mp : 320.0–321.0°C.

<実施例 166 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシベンズイミダゾール (228) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) の酢酸溶液 (3ml) にテトラメトキシメタン (0.250g) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、析出した結晶を集めた。結晶はアセトン (1ml) とメタノール (8ml) の混合溶媒で洗浄、濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メトキシベンズイミダゾール (228) (0.280g) を得た。

[化合物 (228) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.17(3H, s), 5.33(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.5(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60-7.65(6H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.05(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $136.0-138.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 167 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール (229) の合成>

N-ベンゼンスルホン-4-アミノ-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミド (0.400g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液にトリエチルアミン (0.080g) とメチルオキサリルクロリド (0.148g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾールの粗精製物を得た。これを酢酸 (1ml) とメタノール (5ml) に溶かし、 60°C で15時間攪拌した。水酸化カリウム水溶液で中和して析出結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール (229) (0.245g) を得た。

[化合物 (229) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.44(2H, s), 7.23(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.58(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.60-7.71(7H, m), 7.94(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.38(1H, s), 12.52(1H, s)。

IR(KBr) : 1670cm^{-1} 。

mp : $247.5-250.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 168 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール (230) の合成>

N-ベンゼンスルホニルカルバモイル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.300g)、メチルイソチオシアネート (0.200g)、メタノール (5ml)、及びアセトン (5ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。さらに97%硫酸 (1ml) を加え、室温で43時間攪拌した。反応液に20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、濃縮し、残渣を酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、クロロホルムに溶解し、ヘキサンを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチルアミノベンズイミダゾール (230) (0.140g) を得た。

[化合物 (230) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.98(3H, d, J=4.4Hz), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, s)。

IR(KBr) : 1672cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 497(M+1)。

mp : 225.0-228.0°C。

<実施例 169 ; 2-アミノ-6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (231) の合成>

N-ベンゼンスルホニルカルバモイル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (1.500g) にメタノール (10ml)、アセトン (10ml)、プロモシアン (0.395g) を加え、室温で100時間、50°Cで30時間攪拌した。クロロホルムと水を加え抽出した。有機層は水洗 (6回)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することにより、2-アミノ-6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (231) (0.135g) を得た。

。

[化合物(231)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1684cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 483(M+1)。

mp : 352.5-355.0°C。

<実施例170 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩(232)の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)ベンズアミド(0.300g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液にトリエチルアミン(0.060g)と塩化ブチリル(0.084g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-ベンゼンスルホニル-3-(ビフェニル-4-イルメチルアミノ)-4-ブチリルアミノベンズアミド(0.250g)を得た。これに、メタノール(5ml)と35%塩酸(0.50g)を加え、60°Cで3時間攪拌した。20%炭酸水素カリウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、生成物を少量のクロロホルムに溶かし、エーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩(232)(0.157g)を得た。

[化合物(232)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H

, m), 7.96(1H, s)。

IR(Nujol) : 1592cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 548(M+1)。

mp : 279.0-282.0°C。

<実施例 171 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-
-イルメチル) -2-n-ヘプチルベンズイミダゾール (233) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.080g)、塩化オクタノイル (0.170g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘプチルベンズイミダゾール (233) (0.232g) を得た。

[化合物 (233) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=7.6Hz), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm⁻¹。

mp : 112.0-117.5°C。

<実施例 172 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-
-イルメチル) -2-クロロメチルベンズイミダゾール (234) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.300g)、トリエチルアミン (0.060g)、塩化クロロアセチル (0.102g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-クロロメチルベンズイミダゾール (234) (0.193g) を得た。

[化合物 (234) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.10(2H, s), 5.71(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.66(6H, m), 7.69(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.75-7.81(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.16(1H, s), 12.52(1H, s)

。

IR(KBr) : 1700cm^{-1} 。

mp : $220.5-223.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 173 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (235) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.115g)、塩化メトキシアセチル (0.131g) から 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (235) (0.183g) を得た。

[化合物 (235) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.31(3H, s), 4.72(2H, s), 5.63(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.65(6H, m), 7.70(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72-7.79(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $195.0-198.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 174 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-*i*-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (236) の合成>

実施例 170 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-(ピフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g)、トリエチルアミン (0.080g)、塩化イソブチリル (0.112g) を原料に反応した。粗精製物をメタノー

ルと20%炭酸水素カリウム水溶液の混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpHを7に調整した。析出した結晶は6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-*i*-プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（236）（0.167g）であった。

【化合物（236）の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.26(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.25-3.40(1H, m), 5.58(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32-7.37(4H, m), 7.43(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1592cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 548($M+1$)。

mp : $310.1-312.7^\circ\text{C}$ 。

<実施例175 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メチルチオベンズイミダゾール（237）の合成>

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メルカプトベンズイミダゾール（0.310g）のメタノール（5ml）溶液に20%水酸化カリウム水溶液（0.323g）、水（2ml）、続いてヨウ化メチル（0.123g）を加え、室温で2時間攪拌した。10%塩酸でpH5~6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-メチルチオベンズイミダゾール（237）（0.281g）を得た。

【化合物（237）の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.75(3H, s), 5.48(2H, s), 7.25(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60-7.66(7H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.82-7.99(2H, m), 8.19(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1} 。

mp : $218.8-220.4^\circ\text{C}$ 。

<実施例 176 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルチオベンズイミダゾール (238) の合成>

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.240g) とヨウ化エチル (0.117g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルチオベンズイミダゾール (238) (0.225g) を得た。

[化合物 (238) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.37(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.47(2H, s), 7.24(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1686cm^{-1} 。

mp : $125.5-129.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 177 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-プロピルチオベンズイミダゾール (239) の合成>

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.220g) とヨウ化n-プロピル (0.117g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-プロピルチオベンズイミダゾール (239) (0.156g) を得た。

[化合物 (239) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.97(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.76(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.58-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.7Hz), 7.99(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $106.0-111.5^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 178 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール (240) の合成>

実施例 175 の方法に従い、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メルカプトベンズイミダゾール (0.250g) とヨウ化n-ヘキシル (0.166g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール (240) (0.212g) を得た。

[化合物 (240) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.75(9H, m), 8.00(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm^{-1} 。

mp : $139.5-141.0^{\circ}\text{C}$ (分解)。

<実施例 179 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (241) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) と蟻酸 (2ml) の混合物を 90°C で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノールを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) ベンズイミダゾール (241) (0.243g) を得た。

[化合物 (241) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.61-7.77(9H, m), 8.00(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.2

6(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s)。

IR(KBr) : 1683 cm^{-1} 。

mp : 141.5–143.6°C。

<実施例 180 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (242) の合成>

N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3- (4-ベンジルオキシベンジルアミノ) ベンズアミド (0.434g) に酢酸 (4ml) とエタノール (8ml) を加え、90°Cで7時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルとエーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (242) を0.375g得た。

[化合物 (242) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 5.31(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=5.1$ 及び 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1640 cm^{-1} 。

mp : 169.0–170.0°C。

<実施例 181 ; 2-メチル-1- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (243) の合成>

N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ) ベンズアミド (0.490g) に酢酸 (2ml) とメタノール (5ml) を加え、70°Cで8時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製し、酢酸エチルから結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2-メチル-1- (

3, 4-メチレンジオキシベンジル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル]
] ベンズイミダゾール (243) を0.270g得た。

【化合物 (243) の物性】

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 5.93
(2H, s), 6.51(1H, d, J=1.6Hz), 6.55(1H, dd, J=1.4 及び 7.9Hz), 6.72(2H,
d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=6.7 及び 5.0Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.62(
1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

。

IR(KBr) : 1637cm⁻¹。

mp : 190.5-192.0°C。

<実施例 182 ; 2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1
- [4- (1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) ベンジル] ベンズイミダゾール
(244) の合成>

実施例 180 の方法に従い、N- (2-ビリジルメチル) -4-アセチルアミノ
-3- [4- (1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) ベンジルアミノ] ベンズアミ
ド (0.50g) から2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] -1-
[4- (1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) ベンジル] ベンズイミダゾール (
244) (0.33g) を得た。

【化合物 (244) の物性】

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.58(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 5.62(2H, s), 7.24
(1H, dd, J=7.3 及び 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.73
(1H, dt, J=7.7 及び 1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.10(1H, d,
J=8.2Hz), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.2Hz), 9.04(1H, t, J=5.9Hz), 9.58(
1H, s)。

IR(KBr) : 1642cm⁻¹。

mp : 216.0-217.0°C。

＜実施例 183；6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（2,4-ジフルオロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（245）の合成＞

N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-（2,4-ジフルオロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.370g）を10%塩酸（3.3g）、メタノール（6ml）、水（4ml）の混合溶媒に溶かし、さらに35%塩酸（0.5g）を加えて60°Cで3時間攪拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて、反応液を塩基性にした後、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（2,4-ジフルオロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（245）を0.182g得た。

〔化合物（245）の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.32(1H, dt, J=10.7 及び 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm⁻¹。

mp : 234.5-235.5°C(分解を伴う)。

＜実施例 184；6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-フェニルベンズイミダゾール（246）の合成＞

N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3-（ビフェニル-4-イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.500g）のN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）溶液にトリエチルアミン（0.115g）と塩化ベンゾイル（0.200g）を加えた。室温で15時間攪拌した後、炭酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を水とメタノールの混合液に溶かし、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を集め、乾燥することによりN-ベンゼンスルホニル-4-ベンゾイルアミノ-3-（ビフェニル-4-イルメチルアミノ）ベンズアミドの粗精製物（0.393g）を得た。これを実施例 183の方法によって、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-（ビフェニル-4-イルメチル）-2-フェニルベンズイミダゾール

ール (246) (0.270g) に変換した。

[化合物 (246) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 5.70(2H, s), 7.07(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.32-7.37(1H, m), 7.43(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.53-7.58(2H, m), 7.58-7.65(7H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(2H, dd, $J=7.5$ 及び 1.5Hz), 7.81-7.83(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.22(1H, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $138.5-139.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 185 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (247) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3- (2-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.79g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1- (2-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (247) (0.237g) を得た。

[化合物 (247) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.48(3H, s), 5.01(2H, s), 5.93(2H, s), 6.28-6.30(1H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 7.97(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 12.39(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1} 。

mp : $269.5-272.5$ (分解を伴う)。

<実施例 186 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール (248) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-ベンジルアミノベンズアミド (0.38g) から6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール (248) (0.222g) を得た。

[化合物 (248) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.54(3H, s), 5.55(2H, s), 7.12(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.61-7.66(3H, m), 7.69-7.76(2H, m), 8.00(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1695cm^{-1} 。

mp : $260.0-262.0^\circ\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 187、188 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (249) 及び 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールカリウム塩 (250) の合成>

実施例 183 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ニトロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.505g) から 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾール (249) (0.255g) を結晶として得た。また、濾液を濃縮することにより 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル) ベンズイミダゾールカリウム塩 (250) (0.136g) を結晶として得た。

[化合物 (249) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 7.30(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.4Hz), 7.92(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 8.20(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1} 。

mp : $164.5-167.0^\circ\text{C}$ 。

[化合物 (250) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.51(3H, s), 5.68(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32-7.41(3H, m), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78-7.86(3H, m), 7.91(1H, s), 8.20(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1} 。

mp : $326.0-328.0^{\circ}\text{C}$ (分解を伴う)。

<実施例 189 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(4-ベンジロキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (251) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミドカリウム塩 (0.500g)、臭化 4-ベンジロキシベンジル (0.470g)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (0.925g) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) の混合物を 90°C で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1)で精製することにより、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-(4-ベンジロキシベンジルアミノ)ベンズアミドの粗精製物を得た。このものを実施例 183の方法で環化することにより、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(4-ベンジロキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (251) を0.160g得た。

[化合物 (251) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.54(3H, s), 5.05(2H, s), 5.44(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.29-7.44(5H, m), 7.58-7.67(3H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.79-8.02(2H, m), 8.18(1H, s), 12.46(1H, s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1} 。

mp : $111.0-114.0^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 190 ; 2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (252) の合成>

N-(2-ビリジルメチル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの粗精製物 (1.00g) と酢酸 (8ml) とエタノール (12ml) の混合物に5%パラジウム/炭素 (0.10g) を加え、水素雰囲気下、 80°C で7時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイ

ミダゾール (252) (0.57g) を得た。

〔化合物 (252) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.52(3H, s), 4.59(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=7.1$ 及び 5.1Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.04(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 12.44(1H, s)。

IR(KBr) : 1641cm^{-1} 。

mp : $212.0-215.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 191、192 ; 1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) 及び 1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (254) の合成>

1-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1.00g) にジクロロメタン (10ml) とトリエチルアミン (0.760g) を加え、さらに塩化ベンゼンスルホニル (0.994g) を滴下した。3時間攪拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製すると、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を1.380g得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 酢酸エチル/メタノール=100/3) で精製することにより、油状の1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (253) を0.550g、油状の1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (254) を0.540g得た。油状物は塩化メチレン (1.5ml) に溶かし、ジエチルエーテルを加えて結晶

化させた。

〔化合物(253)の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=5.1$ 及び 7.3Hz), 7.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=7.9$ 及び 7.5Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.2Hz), 7.97(2H, dd, $J=9.6$ 及び 1.1Hz), 8.58-8.61(2H, m)。

IR(KBr) : 1636cm^{-1} 。

mp : $163.4-164.3^\circ\text{C}$ 。

〔化合物(254)の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.83(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=4.9$ 及び 8.6Hz), 7.34(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=7.5$ 及び 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m), 8.10(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=4.9$ 及び 1.0Hz)。

IR(KBr) : 1657cm^{-1} 。

mp : $88.3-91.3^\circ\text{C}$ 。

<実施例193、194; 2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(255)及び2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(256)の合成>

2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(3.56g)にN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)、臭化4-ニトロベンジル(3.24g)及び炭酸水素ナトリウム(2.52g)を加え、 80°C で2時間加熱した。反応液にクロロホルムと水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/メタノール=4/1)で精製して2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール及び2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-

2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物を得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=85/15) で位置異性体を分離し、さらにそれぞれをクロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (255) を1.37g、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (256) を1.19g得た。

[化合物 (255) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 7.09(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=7.2$ 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, $J=8.4$ 及び 1.5Hz), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 1652cm^{-1} .

mp: $116.1-119.1^\circ\text{C}$.

[化合物 (256) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(2H, dt, $J=7.6$ 及び 1.7Hz), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 1634cm^{-1} .

mp: $203.7-206.3^\circ\text{C}$.

<実施例 195、196; 2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (257) 及び 2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (258) の合成>

実施例 193、194の方法に従い、2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (2.00g) とヨウ化フェネチル (15.0g) から2-メチル-1- (2-フェニルエチル) -6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (257) (0.30g) と2-メチル-1- (2-フェニルエチル) -5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (258) (0.23g) を得た。

[化合物 (257) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.17(3H, s), 3.10(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.82(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.38(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78(1H, br t), 7.68-7.73(3H, m), 7.98(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J=1.0$ 及び 4.9Hz)。

IR(neat) : 1633cm^{-1} 。

液体。

[化合物 (258) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.19(3H, s), 3.08(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.81(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.91-6.96(2H, m), 7.19-7.26(4H, m), 7.31(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64-7.73(2H, m), 7.85(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.4Hz), 8.19(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.58(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)。

IR(neat) : 1643cm^{-1} 。

液体。

<実施例 197、198 ; 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (259) 及び 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (260) の合成>

実施例 193、194の方法に従い、2-メチル-5- [(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (1.00g) と臭化2, 4-ジフルオロベンジ

ル (1.00g) から 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (259) (0.25g) と 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (260) (0.25g) を得た。

[化合物 (259) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.73-6.79(2H, m), 6.88(1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.3$ 及び 5.1Hz), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).
 $\text{IR}(\text{KBr})$: 1642cm^{-1} .

mp : $98.0-104.0^\circ\text{C}$.

[化合物 (260) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.62(3H, s), 4.79(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.35(2H, s), 6.72-6.81(2H, m), 6.89(1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1647cm^{-1} .

mp : $143.5-144.0^\circ\text{C}$.

<実施例 199、200 : 1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (261) 及び 1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (262) の合成>

2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールと 2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ビリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾールの混合物 (2.32g) にメタノール (30ml) と 5%パラジウム/炭素 (0.20g) を加え、室温、水素雰囲気下で原料が消失するまで攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を

中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール＝85／15）で精製し、1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-6-〔（2-ピリジリルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾールと1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-5-〔（2-ピリジリルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾールを分離した。クロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-6-〔（2-ピリジリルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（261）（0.354g）及び1-（4-アミノベンジル）-2-メチル-5-〔（2-ピリジリルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（262）（0.330g）を得た。

〔化合物（261）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.96(1H, dt, $J=7.1$ 及び 0.6Hz), 8.12(1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.4Hz), 8.55(1H, dt, $J=8.0$ 及び 1.7Hz), 8.62(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.77(1H, dd, $J=5.9$ 及び 1.1Hz)。

IR(KBr) : 1643cm^{-1} 。

mp : $180.0-181.0^\circ\text{C}$ 。

〔化合物（262）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 3.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.83(2H, s), 7.47(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.97(1H, dt, $J=7.2$ 及び 0.7Hz), 8.13(1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.55(1H, dt, $J=7.9$ 及び 1.6Hz), 8.77(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$)。

IR(KBr) : $1639, 1612\text{cm}^{-1}$ 。

mp : $168.0-171.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 201> ; 1-〔4-（ベンゼンスルホンイルアミノ）ベンジル〕-2-メチル-6-〔（2-ピリジリルメチル）カルバモイル〕ベンズイミダゾール（263

) の合成>

1- (4-アミノベンジル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (0.340g) のクロロホルム (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.185g) と塩化ベンゼンスルホニル (0.210g) を加え、室温で8時間攪拌した。水を加え反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を水洗 (3回)、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (溶離液: 酢酸エチル/メタノール=100/0~4/1) で精製することにより、1- [4- (ベンゼンスルホニルアミノ) ベンジル] -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) カルバモイル] ベンズイミダゾール (263) を0.300g得た。

[化合物 (263) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.53(3H, s), 4.78(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.28(2H, s), 6.90(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 7.23(1H, dd, $J=5.5$ 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.66-7.74(6H, m), 7.92(1H, s), 8.56(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 1642cm^{-1} .

mp: $204.4-206.5^\circ\text{C}$.

<実施例 202; 6-ベンゼンスルホニルアミノメチル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (264) の合成>

ベンゼンスルホン酸アミド (0.667g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0.127g) を室温で加え、1時間攪拌した。さらに1- (2-クロロベンジル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.648g) を加え、室温下で18時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) で精製することにより、6-ベンゼンスルホニルアミノメチル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (264) を0.240g得た。

【化合物(264)の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.42(3H, s), 4.02(2H, m), 4.02(2H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.21(1H, t), 7.33(1H, t), 7.59-7.43(5H, m), 7.73(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.08(1H, s).

IR(KBr) : 1522cm^{-1} .

mp : $164.5-167.0^\circ\text{C}$.

<実施例203 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール (265) の合成>

1- (ビフェニル-4-イルメチル) -6-クロロメチル-2-メチルベンズイミダゾール (0.597g) と炭酸カリウム (0.350g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に2-アミノメチルビリジン (0.372g) を加え、 60°C で2時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗 (2回) した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=9/1) で精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ビリジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール (265) を0.300g得た。

【化合物(265)の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2.57(3H, s), 3.91(2H, s), 3.93(2H, s), 5.35(2H, s), 7.08-7.14(3H, m), 7.23(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30-7.35(2H, m), 7.41(2H, t), 7.50-7.55(4H, m), 7.57(1H, dt, $J=1.8$ 及び 7.6Hz), 7.68(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.53(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

IR(KBr) : 1618cm^{-1} .

mp : $104.5-106.0^\circ\text{C}$.

<実施例204 ; N-ベンゼンスルホニル-3- [1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] プロピオンアミド (266) の合成>

N-ベンゼンスルホニル-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダ

ゾール-6-アクリルアミド (0.607g) のエタノール (150ml) 溶液に5%パラジウム/炭素 (0.500g) を加え、水素雰囲気下、室温で43時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し20%炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶液に溶かし、10%塩酸でpH5~6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN-ベンゼンスルホンイル-3-[1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル]プロピオンアミド (266) (0.250g) を得た。

[化合物 (266) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.45(3H, s), 2.52(2H, t), 2.78(2H, t), 5.37(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, J=7.6Hz), 12.04(1H, br s)。

IR(KBr) : 1715cm⁻¹。

Mass(FAB) : m/e 468(M+1)。

mp : 229.8-233.0°C。

<実施例 205 ; 6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール (267) の合成>

実施例 183の方法に従い、N-ベンゼンスルホン-4-アセチルアミノ-3-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジリアミノ]ベンズアミド (0.382g) から6-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール (267) (0.279g) を得た。

[化合物 (267) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.63(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.74(1H, dd, J=8.5及び1.2Hz), 7.99(2H, dd, J=8.4及び1.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, s), 9.58(1H

, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr) : 1617, 1556 cm^{-1} 。

mp : 258.5–260.0°C(分解を伴う)。

<実施例 206 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリン
スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0485
g)、8-キノリンスルホンアミド(0.625g)、ジアザビシクロウンデセン(0.45
7g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホン
カルバモイル)ベンズイミダゾールナトリウム塩(268)(0.400g)を得た。

[化合物(268)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.
17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H,
dd, J=4.2 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=7.7Hz), 7.79
(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.33-8.37(2H, m), 8
.85(1H, dd)。

IR(KBr) : 1594 cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 513(M+1)。

mp : 348–352°C(分解を伴う)。

<実施例 207 ; 6-(4-t-ブチルベンゼンスルホンカルバモイル)-1-
(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩(269)
の合成>

実施例 141の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-
メチルベンズイミダゾール(0.450g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.4
86g)、2-t-ベンゼンスルホンアミド(0.640g)、ジアザビシクロウンデセン
(0.657g)から6-(4-t-ブチルベンゼンスルホンカルバモイル)-1-(2

ークロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾールナトリウム塩 (269) (0.280g) を得た。

[化合物 (269) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1596cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 518(M+1)。

mp : $359.5-362^\circ\text{C}$ 。

<実施例 208 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (270) の合成>

製造例 32 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.50g) と臭化 4-(トリフルオロメチル) ベンジル (0.418g) から、N-ベンゼンスルホニル-4-アセチルアミノ-3-[4-(トリフルオロメチル) ベンジルアミノ] ベンズアミド (0.30g) の粗精製物を得た。これをメタノールに溶かし、放置すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (270) (0.160g) を得た。

[化合物 (270) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1618, 1550cm^{-1} 。

mp : $278.5-280.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 209 ; 2-ベンジル-6-カルボキシー-1-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (271) の合成>

2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール (0.340 g) のエタノール (4ml) 溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (2.8g) を加え、1.5 時間加熱還流した。1N-塩酸で酸性にし、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え有機物を抽出し、エタノールを減圧留去することにより、2-ベンジル-6-カルボキシー-1-メチルベンズイミダゾール塩酸塩 (271) (0.300g) を得た。

〔化合物 (271) の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 4.00(3H, s), 4.62(2H, s), 7.33(1H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 13.3(1H, br s)。

<実施例 210 ; 5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール (272) の合成>

N-ベンゼンスルホン-4-アセチルアミノ-3-アミノベンズアミド (0.500 g)、35%塩酸 (3.9g)、メタノール (15ml) 及び水 (12ml) の混合物を60℃で1 時間攪拌した。炭酸水素カリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾別、乾燥することにより、5-ベンゼンスルホンカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール (272) (0.404g) を得た。

〔化合物 (272) の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.79(3H, s), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.02-8.05(2H, m), 8.30(1H, s)。

IR(KBr) : 1701cm⁻¹。

mp : 223.0-227.5°C。

<製造例 45 ; 3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エテルの製造>

製造例 12 の方法に従い、3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エテル (15.0g)、

塩化メトキシアセチル (15.0g) から3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (18.7g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 4.11(2H, s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.6Hz), 11.15(1H, s)。

<実施例 2 1 1 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と臭化4-ピフェニルメチル (2.98g) から3- [N- (ピフェニル-4-イルメチル) メトキシアセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.02g) を得た。続いて実施例 2 4 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 3) の粗精製物 (1.44g) を得た。

<実施例 2 1 2 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 4) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (1.44g) から1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (2 7 4) (0.864g) を得た。

[化合物 (2 7 4) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 3.35(3H, s), 4.77(2H, s), 5.68(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.08(1H, d, J=1.2 Hz), 12.83(1H, s)。

<実施例 2 1 3 ; 1- (ピフェニル-4-イルメチル) -6- (1-ブタンスルホ

ニルカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (275) の合成
>

実施例98の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.348g)、1-ブタンスルホンアミド (0.294g)、ジアザビシクロウンデセン (0.327g) から1-(ピフェニル-4-イルメチル) -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (275) (0.429g) を得た。

[化合物 (275) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.33(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.74(2H, s), 5.65(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.62-7.67(4H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 12.01(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm⁻¹。

mp : 176.0-178.5°C。

<実施例214 ; 1-(4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (276) の合成>

製造例14の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化4-ベンジルオキシベンジル (3.30g) から3-[N-(4-ベンジルオキシベンジル) メトキシアセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.14g) を得た。続いて実施例24の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (276) の粗精製物 (1.66g) を得た。

<実施例215 ; 1-(4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (277) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (3.75g) から 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (277) (2.64g) を得た。

[化合物 (277) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.34(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 5.53(2H, s), 6.97(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.15(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.5$ 及び 7.4Hz), 8.04(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 12.81(1H, s)。

<実施例 216 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (278) の合成 >

実施例 155 の方法に従い、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.322g)、1-ブタンスルホンアミド (0.272g)、ジアザビスクロウンデセン (0.302g) から 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メトキシメチルベンズイミダゾール (278) (0.321g) を得た。

[化合物 (278) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.86(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.37-1.44(2H, m), 1.65-1.71(2H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51(2H, s), 6.98(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.15(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.37(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 1685cm^{-1} 。

mp : $72.0-74.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 217 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (279) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-メトキシアセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化 2,4-ジクロロベンジル (2.08g) から 3-[N-(2,4-ジクロロベンジル)メトキシアセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例 24 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (279) の粗精製物 (3.15g) を得た。

<実施例 218 ; 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (280) の合成>

実施例 53 の方法で 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物 (3.15g) から 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (280) (1.46g) を得た。

[化合物 (280) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.23(3H, s), 4.70(2H, s), 5.68(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.5Hz), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 12.85(1H, s)。

<実施例 219 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (281) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.355g)、1-ブタンシルホンアミド (0.300g)、ジアザビスクロウンデセン (0.333g) から 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール (281) (0.430

g)を得た。

〔化合物(281)の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 8.14(1H, d, J=1.2 Hz), 12.00(1H, s)。

IR(KBr) : 1694cm⁻¹。

mp : 168.5-170.5°C。

<実施例220 ; 1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(282)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.431g)、1-プロパンスルホンアミド(0.328g)、ジアザピシクロウンデセン(0.404g)から1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(282)(0.459g)を得た。

〔化合物(282)の物性〕

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.0Hz), 7.24(1H, dt, J=0.8 及び 7.8Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.4Hz), 7.63(1H, dd, J=0.9 及び 7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr) : 1676cm⁻¹。

mp : 217.5-218.5°C。

<実施例221 ; 6-エタンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(283)の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、エタンスルホンアミド (0.290g)、ジアザビスクロウンデセン (0.404g) から 6-エタンスルホンカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (283) (0.459g) を得た。

〔化合物 (283) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.24(1H, dt, $J=0.9$ 及び 7.5Hz), 7.35(1H, dt, $J=1.4$ 及び 7.5Hz), 7.58(1H, dd, $J=1.0$ 及び 8.0Hz), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 8.13(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 11.86(1H, s)。

IR(KBr) : 1673cm^{-1} 。

mp : $256.5-258.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 222 ; 6-(プロバンスルタム-1-イルカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (284) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-(3-クロロプロパン) スルホンアミド (0.420g)、ジアザビスクロウンデセン (0.404g) から 6-(プロバンスルタム-1-イルカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (284) (0.323g) を得た。

〔化合物 (284) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.87(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.53-7.58(2H, m), 7.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)。

IR(KBr) : 1648cm^{-1} 。

mp : $165.5-166.6^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 2 2 3 ; 6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-
-イルメチル) -2-シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (2 8 5)
の合成>

実施例 1 7 0 の方法に従い、N-ベンゼンスルホニル-4-アミノ-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) ベンズアミド (0.400g) と塩化シクロプロパンカルボニル (0.101g) からN-ベンゼンスルホニル-3- (ビフェニル-4-イルメチルアミノ) -4-シクロプロパンカルボニルアミノベンズアミドを経由して、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩 (2 8 5) (0.196g) を得た。

[化合物 (2 8 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.21(2H, m, $J=9.1\text{Hz}$), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s) 。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1} 。

Mass(FAB) : m/e 546($M+1$)。

mp : $220.8-224.8^{\circ}\text{C}$ 。

<実施例 2 2 4 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 8 6) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.402g)、ジアザビシクロウンデセン (0.404g) から1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 8 6) (0.491g) を得た。

[化合物 (2 8 6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.7$ 及び 8.4Hz), 8.12(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 12.25(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1} 。

mp : $173.3-179.8^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 5 ; 1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [(3-メチルブタン) スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (2 8 7) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1- (3-メチル) ブタンスルホンアミド(0.302g)、ジアザビスクロウンデセン(0.303g)から1- (2-クロロベンジル) -2-メチル-6- [(3-メチルブタン) スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (2 8 7) (0.284g)を得た。

[化合物 (2 8 7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.70(1H, m), 3.44(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm^{-1} 。

mp : $201.0-204.1^\circ\text{C}$ 。

<実施例 2 2 6 ; 1- (2-クロロベンジル) -6- (1-ヘキサンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (2 8 8) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1-ヘキサンスルホンアミド(0.335g)、ジアザビスクロウンデセン(0.303g)から1- (2-

クロロベンジル) -6- (1-ヘキサンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (288) (0.379g)を得た。

[化合物 (288) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 及び 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 及び 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm⁻¹。

mp : 141.2-143.5°C。

<実施例 227 ; 6-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (289) の合成>

実施例 18 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (1.01g)、ジフェニルフォスフォルリアジド (1ml)、ジソプロピルエチルアミン (1ml) 及び *t*-ブチルアルコール (25ml) から 6-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (289) (0.760g)を得た。

[化合物 (289) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 及び 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz)。

<実施例 228 ; 6-アミノ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (290) の合成>

実施例 22 の方法に従い、6-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.760g) から 6-アミノ-1- (2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (290) (0.420g)を得た。

[化合物(290)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.46(1H, dd, $J=1.9$ 及び 8.5Hz), 7.19-7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

<実施例229; 6-(1-ブタンシルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(291)の合成>

実施例20の方法に従い、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、塩化1-ブタンシルホニル(0.216g)、トリエチルアミン(0.130g)から6-(1-ブタンシルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(291)(0.230g)を得た。

[化合物(291)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s).

IR(KBr) : 1629cm^{-1} .

mp : $149.5-151.0^\circ\text{C}$.

<製造例46; 2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルの製造>

製造例14の方法に従い、2-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチル(1.00g)と塩化2,4-ジクロロベンジル(0.985g)から2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチル(0.250g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.99(3H, s), 3.71(3H, s), 4.85(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.98(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.17-7.22(2H, m), 7.46(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.63(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

<実施例 230 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (292) の合成>

実施例 24 の方法に従い、2-[N-(2,4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチル (6.50g) から 1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (292) (5.15g) を得た。

[化合物 (292) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.53(3H, s), 3.70(3H, s), 5.72(2H, s), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=7.9Hz)。

<実施例 231 ; 7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (293) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (2.00g) から 7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (293) (1.76g) を得た。

[化合物 (293) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.49(3H, s), 5.81(2H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 13.04(1H, br s)。

<実施例 232 ; 7-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (294) の合成>

実施例 98 の方法に従い、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.463g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.448g)、1-ブタンシルホンアミド (0.379g)、ジアザビスクロウンデセン (0.421g) から 7-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (294) (0.325g) を得た。

〔化合物 (294) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.84(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33(2H, m), 1.44(2H, m), 2.53(3H, s), 3.16(2H, m), 5.64(2H, s), 6.03(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.30(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 12.18(1H, br s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1} 。

mp : $98.5-102.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 233 ; 1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル) プロパン] スルホンカルバモイル] ベンズイミダゾール (295) の合成>

実施例 149 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.431g)、1-[3-(トリメチルシリル) プロパン] スルホンアミド (0.520g)、ジアザピシクロウンデセン (0.404g) から 1-(2-クロロベンジル) -2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル) プロパン] スルホンカルバモイル] ベンズイミダゾール (295) (0.604g) を得た。

〔化合物 (295) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : -0.06(9H, s), 0.61(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 1.66-1.73(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 6.46(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=7.9$ 及び 0.9Hz), 7.70(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.98(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm^{-1} 。

mp : $197.0-203.9^\circ\text{C}$ 。

<実施例 234 ; 4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (2

96) の合成>

2-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸メチル (8.03g)、還元鉄 (18.8g)、酢酸 (20ml)、エタノール (40ml) の混合物を18時間加熱還流した。溶媒を濃縮した後、残渣にクロロホルムと10%塩酸を加え、抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩基性にした後、クロロホルム抽出した。クロロホルムを減圧留去することにより、4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (296) (1.61g) を得た。

[化合物 (296) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.43(3H, t), 2.66(3H, s), 4.45(2H, q), 7.24-7.28(1H, m), 7.84-7.89(2H, m), 10.26(1H, br s)。

<実施例 235 ; 1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (297) の合成>

4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.61g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル (3.08g)、ヨウ化カリウム (1.51g)、炭酸カリウム (1.05g)、N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合物を80℃で16時間攪拌した。クロロホルムと水を加え、抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=2/8) で精製することにより、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (297) (0.730g) を得た。

[化合物 (297) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.47(3H, t, J=7.1Hz), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, J=7.1Hz), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0 及び 7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.0 及び 7.7Hz)。

<実施例 236 ; 4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (298) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (2, 4-ジクロロベンジル) -4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.730g) から 4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (298) (0.575g) を得た。

[化合物 (298) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.65(3H, s), 5.67(2H, s), 6.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.74(1H, d, J=2.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=7.5Hz)。

<実施例 237 ; 4- (1-ブタンシルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (299) の合成>

実施例 98 の方法に従い、4-カルボキシ-1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.350g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.339g)、1-ブタンシルホンアミド (0.287g)、ジアザビシクロウンデセン (0.318g) から 4- (1-ブタンシルホニルカルバモイル) -1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (299) (0.275g) を得た。

[化合物 (299) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(3H, s), 3.61(2H, m), 5.65(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.91(1H, d, J=7.7Hz), 12.66(1H, br s)。

IR(KBr) : 1699cm⁻¹。

mp : 180.7-183.6°C。

<実施例 238 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (300) の合成>

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (2.00g) と塩化 4-ベンジルオキシベンジル (3.69g) から 3- [N- (4-ベンジルオ

キシベンジル) アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。
 。続いて実施例 24 の方法で 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシ
 カルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (300) の粗精製物 (4.09g) を得
 た。

<実施例 239 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-カルボキシ-2-メ
 チルベンズイミダゾール (301) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6-エトキシ
 カルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (4.09g) から 1- (4-ベンジルオキ
 シベンジル) -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (301) (1.13
 g) を得た。

[化合物 (301) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.57(3H, s), 5.05(2H, s), 5.48(2H, s), 6.97(2H, d,
 J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.3Hz),
 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, s)。

<実施例 240 ; 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンシルホ
 ニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (302) の合成>

実施例 149 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (4-ベンジルオキシベンジ
 ル) -2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾ
 ール (0.242g)、1-ブタンシルホンアミド (0.204g)、ジアザビスクロウンデ
 セン (0.227g) から 1- (4-ベンジルオキシベンジル) -6- (1-ブタンシルホ
 ニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (302) (0.206g) を得
 た。

[化合物 (302) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.43(2H, m), 1.64-1.71(
 2H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, t, J=6.8Hz), 5.05(2H, s), 5.45(2H, s), 6.9
 8(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H,

t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.93(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm⁻¹。

mp : 132.4-137.7°C。

<実施例 2 4 1 ; 6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 3) の合成>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.00g) と 4'-ブロモメチル-2-シアノピフェニル (1.30g) から 3- [N- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (0.750g) を得た。続いて、実施例 2 4 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 3) (0.410g) を得た。

[化合物 (3 0 3) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t), 2.63(3H, s), 4.39(2H, q), 5.46(2H, s), 7.17(2H, d), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 2 4 2 ; 6-カルボキシ-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 4) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.410g) から 6-カルボキシ-1- [(2'-シアノピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 4) (0.190g) を得た。

[化合物 (3 0 4) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.64(5H, m), 7.75(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, d), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 8.12(1H, s), 12.74(1H, br s)。

<実施例 243 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール(305)の合成>

実施例 155 の方法に従い、6-カルボキシ-1-[(2'-ビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (0.187g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.160g)、1-ブタンスルホンアミド (0.135g)、ジアザビスクロウンデセン (0.150g) から 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール (305) (0.155g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより得た。

[化合物 (305) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, m), 1.60(2H, m), 2.56(3H, s), 3.27(2H, m), 5.62(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53-7.57(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(1H, dt, J=1.0 及び 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.92(1H, d), 8.13(1H, s), 11.92(1H, br s).
IR(KBr) : 2223cm⁻¹.

mp : 115-118°C.

<製造例 47 ; 2-フルオロ-4'-メチルビフェニルの製造>

窒素雰囲気下で -78°C に冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (30ml)、続いて 4-プロモトルエン (8.33g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78°C で 1 時間攪拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を -78°C で加え、室温で 1 時間攪拌した。この溶液を、2-フルオロイオドベンゼン (7.22g) 及び テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.52g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に室温で加え、一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (300ml) で希釈し、10% 塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水

洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン）で精製することにより、油状の2-フルオロ-4'-メチルビフェニル（6.05g）を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.39(3H, s), 7.10-7.30(5H, m), 7.39-7.49(3H, m)。

＜製造例 48 ; 2-フルオロ-4'-ブロモメチルビフェニルの製造＞

2-フルオロ-4'-メチルビフェニル (8.70g)、N-ブロモスクシンイミド (8.32g)、2, 2'-アソビスイソブチロニトリル (0.10g)、四塩化炭素 (150ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン/酢酸エチル=9/1）で精製することにより、2-フルオロ-4'-ブロモメチルビフェニルの粗精製物を得た。さらにヘキサンで結晶化させることにより2-フルオロ-4'-ブロモメチルビフェニル (4.93g) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.55(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.33(1H, m), 7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz)。

＜製造例 49 ; 3-[N-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造＞

製造例 14 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.54g) と2-フルオロ-4'-ブロモメチルビフェニル (2.26g) から3-[N-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]アセチルアミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (1.90g) を得た。

〔化合物の物性〕

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.36(2H, m), 4.44(1H, d, J=4.4Hz), 5.32(1H, d, J=4.4Hz), 7.13(1H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31(1H, m), 7.40(1H, dt, J=1.6 及び 7.7Hz), 7.44(2H, d), 7.67(1H, d, J=1

.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

<実施例 2 4 4 ; 6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 6) の合成>

実施例 2 4 の方法に従い、3- [N- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチル (1.90g) から6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 6) (1.53g) を得た。

[化合物 (3 0 6) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, J=1.0 及び 7.5Hz), 7.31 (1H, m), 7.38(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, J=8.5 Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.06(1H, s)。

<実施例 2 4 5 ; 6-カルボキシ-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 7) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (1.50g) から6-カルボキシ-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 7) (1.24g) を得た。

[化合物 (3 0 7) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.8 0(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.10(1H, s)。

<実施例 2 4 6 ; 6-(1-エタンスルホンカルバモイル)-1- [(2'-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 8) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- [(2'-フルオロピフェニル-

4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.455g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.409g)、1-ブタンスルホンアミド (0.346g)、ジアザビスクロウンデセン (0.384g) から6- (1-エタンスルホンカルバモイル) -1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (308) (0.340g) を得た。

[化合物 (308) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2.57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s)。

<製造例 50 ; 3-フルオロ-4-メチルビフェニルの製造>

窒素雰囲気下で-78°Cに冷却したテトラヒドロフラン (30ml) に、1.6M-n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (30ml) 続いて4-ブロモ-2-フルオロトルエン (9.21g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を加えた後、-78°Cで1時間攪拌した。減圧下で加熱溶解して脱水した塩化亜鉛 (6.64g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78°Cで加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を、ヨードベンゼン (6.63g) 及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.52g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に室温で加え、一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (300ml) で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン) で精製することにより、油状の3-フルオロ-4-メチルビフェニル (6.00g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.31(3H, d, J=1.8Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.34(1H, m), 7.43(2H, t), 7.55(2H, d)。

<製造例 51 ; 4-ブロモメチル-3-フルオロビフェニルの製造>

3-フルオロ-4-メチルピフェニル (6.00g)、N-ブロモスクシンイミド (5.73g)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.075g) 及び四塩化炭素 (120ml) の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製することにより、油状の4-ブロモメチル-3-フルオロピフェニル (8.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 4.57(2H, s), 7.30(1H, d, J=11.0Hz), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(3H, m), 7.56(2H, d)。

<製造例 5 2; 3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

製造例 1 4 の方法に従い、3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (1.54g) と3-フルオロ-4-ブロモメチルピフェニル (2.26g) から3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を2.68g得た。

<実施例 2 4 7; 6-エトキシカルボニル-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 9) の合成>

実施例 2 4 の方法に従い、3- [N- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] アセチルアミノ] -4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (2.68g) から6-エトキシカルボニル-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル) メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (3 0 9) (1.34g) を得た。

[化合物 (3 0 9) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.65(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 248 ; 6-カルボキシ-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (310) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (1.34g) から6-カルボキシ-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (310) (1.15g) を得た。

[化合物 (310) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.64(2H, s), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.56-7.68(4H, m), 7.79(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.11(1H, s), 12.7(1H, br s)。

<実施例 249 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (311) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (0.390g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.351g)、1-ブタンスルホンアミド (0.297g)、ジアザビシクロウンデセン (0.329g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1- [(3-フルオロピフェニル-4-イル)メチル] -2-メチルベンズイミダゾール (311) (0.236g) を得た。

[化合物 (311) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.57(3H, s), 3.48(2H, m), 5.63(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(1H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60(1H, dd, J=1.7 及び 11.8Hz), 7.62-7.68(3H, m), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.21(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, br s)。

IR(Nujol) : 1681cm⁻¹。

mp : 227-230°C。

<実施例 250 ; 1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシエタン) スルホニルカルバモイル] -2-メチルベンズイミダゾール (312) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、(2-エトキシエタン) スルホンアミド (0.258g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から 1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシエタン) スルホニルカルバモイル] -2-メチルベンズイミダゾール (312) (0.149g) を得た。

[化合物 (312) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 2.89(2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.63-3.74(2H, m), 5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s)。

IR(Nujol) : 1681cm⁻¹。

mp : 78-81°C。

<実施例 251 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (313) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.323g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.301g)、ジアザビシクロウンデセン (0.303g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (313) (0.196g) を得た。

[化合物 (313) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 及び 8.5Hz), 7.69(1H, d, J=8.

5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682 cm^{-1} 。

mp : 213.2-214.6°C。

<実施例 2 5 2 ; 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [1- [3- (メチルチオ) プロパン] スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (3 1 4) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、1- [(3-メチルチオ) プロパン] スルホンアミド (0.285g)、ジアザビスクロウンデセン (0.256g) から 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-エチル-6- [1- [3- (メチルチオ) プロパン] スルホニルカルバモイル] ベンズイミダゾール (3 1 4) (0.178g) を得た。

[化合物 (3 1 4) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.98(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671 cm^{-1} 。

mp : 89.9-91.2°C。

<実施例 2 5 3 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (3 1 5) の合成>

実施例 9 8 の方法に従い、6-カルボキシ-1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、1-ペンタンスルホンアミド (0.254g)、ジアザビスクロウンデセン (0.

256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (315) (0.258g) を得た。

[化合物 (315) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.87(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 8.27(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 11.92(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $175.3-178.4^\circ\text{C}$ 。

<実施例 254 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール (316) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.258g)、1-ブタンスルホンアミド (0.217g)、ジアザビシクロウンデセン (0.262g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール (316) (0.253g) を得た。

[化合物 (316) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.0$ 及び 8.4Hz), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.5$ 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 11.87(1H, s)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1} 。

mp : $175.7-176.9^\circ\text{C}$

<実施例 255 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-

メチル)ブタンスルホンカルバモイル]ベンズイミダゾール (317) の合成>

実施例98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、1-(3-メチル)ブタンスルホンアミド (0.254g)、ジアザビスクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-[1-(3-メチル)ブタンスルホンカルバモイル]ベンズイミダゾール (317) (0.273g) を得た。

[化合物 (317) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.85(6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.55-1.62(2H, m), 1.63-1.70(1H, m), 2.90(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61-7.66(4H, m), 7.71(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.4Hz), 8.27(1H, s), 11.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1} 。

mp : $102.8-104.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例256 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (318) の合成>

製造例14の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (1.525g) と塩化2, 4-ジクロロベンジル (1.42g) から4-[N-(2, 4-ジクロロベンジル)アセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例24の方法で1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (318) (1.476g) に変換した。

[化合物 (318) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, δ) : 1.42(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 4.41(2H, q, $J=7.1$

Hz), 5.38(2H, s), 6.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.46(1H, s)。

<実施例 257; 5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (319) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (1.465g) から 5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (319) (1.195g) を得た。

[化合物 (319) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 258; 5-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (320) の合成>

実施例 98 の方法に従い、5-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.565g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.504g)、1-ブタンスルホンアミド (0.427g)、ジアザビシクロウンデセン (0.473g) から 5-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (320) (0.690g) を得た。

[化合物 (320) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol): 1674cm⁻¹。

mp : 135.4-139.2°C.

<実施例 259 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (321) の合成>

製造例 14 の方法に従い、4-プロピオニルアミノ-3-ニトロ安息香酸エチル (1.50g) と 4-ブロモメチルビフェニル (1.67g) から 4-[N-(4-ビフェニルメチル) プロピオニルアミノ]-3-ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例 24 の方法で 1-(4-ビフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (321) (1.23g) に変換した。

[化合物 (321) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 260 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (322) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (1.00g) から 1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (322) (0.870g) を得た。

[化合物 (322) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 5.57(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 12.67(1H, br s)。

<実施例 261 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-5-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール (323) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.400g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.3

64g)、1-ブタンスルホンアミド (0.308g)、ジアザビシクロウンデセン (0.342g) から1-(4-ピフェニルメチル)-5-(1-ブタンスルホンニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール (323) (0.305g) を得た。

[化合物 (323) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.91(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, m), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.43(2H, t), 7.59-7.65(5H, m), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹。

mp: 142.9-144.4°C。

<実施例 262; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホンニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (324) の合成>

実施例 98 の方法に従い、ベンズイミダゾール (0.513g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.464g)、2-メトキシエタンスルホンアミド (0.420g)、ジアザビシクロウンデセン (0.438g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-メトキシエタンスルホンニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (324) (0.487g) を得た。

[化合物 (324) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.13(3H, s), 3.70-3.77(4H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=7.4 及び 1.3Hz), 8.25(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol): 1684cm⁻¹。

mp: 94.6-97.2°C。

<実施例 263; 6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) ベンジル] ベンズイミダゾール (325) の合成>

4-プロピオニルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.534g)、炭酸カリウム (0.374g)、臭化4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル (0.800g)、酢酸エチル (5ml)、水 (3ml) の混合物を75°Cで16時間攪拌した。有機層を濃縮して得られた残渣にエタノールと36%塩酸 (0.46g) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。炭酸カリウムを加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (325) (0.228g) を得た。

[化合物 (325) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.02(1H, s)。

<実施例 264; 6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (326) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (0.225g) から6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (326) (0.175g) を得た。

[化合物 (326) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, q, J=7.4Hz), 5.01(2H, s), 5.47(2H, s), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.18(2H, t), 7.45(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s)。

<実施例 265; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾールアンモ

ニウム塩 (327) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (0.171g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.137g)、ブタンスルホンアミド (0.116g)、ジアザビスクロウンデセン (0.129g) から油状の6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾールを得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾールアンモニウム塩 (327) (0.140g) を得た。

[化合物 (327) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m), 1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s)。

IR(Nujol): 1614cm⁻¹。

mp: 105-115°C。

<実施例 266; 1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (328) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-プロピオニルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (1.81g) と臭化4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル (3.18g) から1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール (328) (2.01g) を得た。

[化合物 (328) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.33(2H, s), 6.87(2H, m)

), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)。

<実施例 267 ; 6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール (329) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール (2.01g) から6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール (329) (1.82g) を得た。

[化合物 (329) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s), 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s)。

<実施例 268 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩 (330) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール (0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.356g)、ブタンスルホンアミド (0.301g)、ジアザビスクロウンデセン (0.334g) から油状の6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールを得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩 (330) (0.51g) を得た。

[化合物 (330) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.31(2H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41(2H, s), 6.95(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s)。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1} 。

mp : $99.5-101.5^\circ\text{C}$ 。

<実施例 269 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール (331) の合成>

実施例 15 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.400g)、n-ブチルアミン (0.233g)、およびトリエチルアミン (0.215g) から 1-(4-ピフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール (331) (0.295g) を得た。

[化合物 (331) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.95(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37-1.48(2H, m), 1.45(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.57-1.63(2H, m), 2.90(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.46(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.16(1H, br s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48-7.57(5H, m), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, s)。

IR(Nujol) : 1621cm^{-1} 。

mp : $170.5-173.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 270 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール (332) の合成>

実施例 15 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.400g)、2-アミノチアゾール (0.

318g)、およびトリエチルアミン (0.215g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール (332) (0.179g)を得た。

[化合物 (332) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(2H, s), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, d, J=3.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.4Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.51(4H, m), 7.87(2H, s), 8.03(1H, s), 11.15(1H, s)。

IR(Nujol): 1652cm⁻¹。

mp: 225.5-227.7°C。

<実施例 271; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (333) の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、2-アミノピリジン (0.158g)、ジアザピシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール (333) (0.116g)を得た。

[化合物 (333) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.06(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H, s)。

IR(Nujol): 1661cm⁻¹。

mp: 160.9-164.5°C。

<実施例 272; 6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベ

ンジル) -2-メチルベンズイミダゾール (334) の合成>

実施例15の方法に従い、6-クロロカルボニル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.300g)、トリエチルアミン (0.181g)、*n*-ブチルアミン (0.196g) から6-(*n*-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (334) (0.156g) を得た。

[化合物 (334) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, s)。

IR(Nujol) : 1636cm⁻¹。

mp : 146.6-147.5°C。

<製造例53 ; 3-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (0.877g) と sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミン (2.25g) のトルエン (5ml) 溶液を15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸の粗生成物を得た。これにエタノール (80ml) と97%硫酸 (3.0g) を加え、4.5時間加熱還流した。減圧下、エタノールを留去した後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶剤液 : ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、3-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (1.16g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.35(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

<製造例54 ; 4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)アミノ]安息香酸エチルの製造>

3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)アミノ]-4-ニトロ安息香酸エチル (1.14g)、還元鉄 (1.60g)、エタノール (10ml) および酢酸 (5ml) の混合物を3時間加熱回流した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと10%塩酸で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)アミノ]安息香酸エチル (0.920g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.31(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.96(1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=2.1$ 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.39-7.43(2H, m)。

<実施例273 ; 1-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (335) の合成>

4-アミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)アミノ]安息香酸エチル (0.900g) のピリジン (2.0ml) 溶液に、室温下で塩化アセチル (0.243g) を滴下した。さらに室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルと過剰の10%塩酸を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去することにより、4-4-アセチルアミノ-3-[sec-(2, 4-ジクロロフェネチル)アミノ]安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものはすぐさまエタノ

ール (20ml) に溶かし、36%塩酸 (0.4ml) を加えて2時間加熱環流した。炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒液 : 酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製することにより、1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (335) (0.700g) を得た。

[化合物 (335) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.01(3H, d, J=7.2Hz), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, J=7.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.2 及び 8.4 Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz)。

<実施例 274 ; 6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (336) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.690g) から6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (336) (0.447g) を得た。

[化合物 (336) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.88(3H, d, J=6.8Hz), 2.57(3H, s), 6.01(1H, q), 7.55(1H, d), 7.60-7.67(3H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 12.65(1H, br s)

<実施例 275 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (337) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (0.433g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.412g)、ブタンスルホンアミド (0.348g)、ジアザビシクロウン

デセン (0.386g) から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) -1- [sec- (2, 4-ジクロロフェネチル)] -2-メチルベンズイミダゾール (337) (g) を得た。

[化合物 (337) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.49(3H, s), 3.07(2H, m), 5.954(1H, q, J=7.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.1 及び 8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.79(3H, m)。

<実施例 276 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (フェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (338) の合成>

実施例 15 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -6-クロロカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール塩酸塩 (0.300g)、トリエチルアミン (0.243g)、アニリン (0.224g) から 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (フェニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (338) (0.195g) を得た。

[化合物 (338) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.44(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4 及び 1.6Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, br s), 7.97(1H, d, J=1.5Hz)。

IR(Nujol) : 1647cm⁻¹。

mp : 171.7-172.1°C。

<実施例 277 ; 1- (4-ビフェニルメチル) -2-エチル-6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (339) の合成>

実施 98 の方法に従い、1- (4-ビフェニルメチル) -6-カルボキシ-2-エ

チルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール (0.170g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (339) (0.234g) を得た。

【化合物 (339) の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.45(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 7.07(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.40(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.52(4H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.08(1H, dd, $J=8.5$ 及び 1.6Hz), 8.34(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s)。

IR(Nujol) : 1654cm^{-1} 。

mp : $230.1-233.4^\circ\text{C}$ 。

<実施例 278 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (340) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、5-アミノテトラゾール (0.143g)、ジアザビシクロウンデセン (0.256g) から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル) ベンズイミダゾール (340) (0.135g) を得た。

【化合物 (340) の物性】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.32(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $273.1-276.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例 279 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-
-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(341)の合成
>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-
エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.2
72g)、3-アミノ-1,3,4-トリアゾール(0.141g)、ジアザビスクロウンデ
セン(0.256g)から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-
-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(341)(0.224g
)を得た。

[化合物(341)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H
, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz),
7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz),
8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s)。

IR(Nujol): 1675cm⁻¹。

mp: 263.4-266.2°C。

<実施例 280 ; 1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-
-トリアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(342)の合成
>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ビフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-
エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.2
72g)、2-アミノ-1,3,4-トリアゾール(0.141g)、ジアザビスクロウンデ
セン(0.256g)から1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-
-トリアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール(342)(0.215g
)を得た。

[化合物(342)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 1.31(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.92(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 7.23(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s)。

IR(Nujol) : 1659cm^{-1} 。

mp : 306.0°C (分解)。

<実施例 281 ; 1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(3-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(343)の合成>

実施例 98の方法に従い、1-(4-ピフェニルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.272g)、3-アミノビリジン(0.158g)、ジアザビスクロウンデセン(0.256g)から1-(4-ピフェニルメチル)-2-エチル-6-(3-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(343)(0.229g)を得た。

[化合物(343)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.47(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.53(4H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

IR(Nujol) : 1644cm^{-1} 。

mp : $124.4-125.6^\circ\text{C}$ 。

<実施例 282 ; 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ビリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(344)の合成>

実施例 98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)、2-アミノビリジン(0.168g)、ジアザビスクロウンデセン(0.273g)

) から1- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチル-6- (2-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (344) (0.152g) を得た。

[化合物 (344) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06-7.10(2H, m), 7.50(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.77(1H, dt, $J=7.8$ 及び 1.9Hz), 7.83(2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 8.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.78(1H, s)。

IR(Nujol) : 1666cm^{-1} 。

mp : 157.4-159.2°C。

<実施例 283 ; 1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (345) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1- (4-ピフェニルメチル) -6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール (0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.272g)、4-アミノビリジン (0.158g)、ジアザビスクロウンデセン (0.256g) から1- (4-ピフェニルメチル) -2-エチル-6- (4-ビリジルカルバモイル) ベンズイミダゾール (345) (0.153g) を得た。

[化合物 (345) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.48(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.94(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.50-7.60(6H, m), 7.69(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 7.99(1H, br s), 8.54(2H, dd, $J=1.5$ 及び 4.7Hz)。

IR(Nujol) : 1663cm^{-1} 。

mp : 123.8-124.7°C。

<製造例 55 ; N- (1-ブタンシルホニル) -4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミドの製造>

製造例 28 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸 (10.0g

)、N、N'-カルボニルジイミダゾール (9.40g)、1-ブタンスルホンアミド (7.92g) およびジアザビシクロウンデセン (8.83g) からN-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.75g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.12(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, dd, J=8.6 及び 2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 10.56(1H, s), 12.32(1H, s)。

<製造例 56; N-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミドの製造>

製造例 29 の方法に従い、N-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-ニトロベンズアミド (10.75g) からN-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミド (3.04g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 2.07(3H, s), 3.37-3.43(2H, t), 5.12(2H, br s), 7.13(1H, dd, J=8.2 及び 2.0Hz), 7.28(1H, d, J=1.9Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 9.09(1H, s)。

<製造例 57; N-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(2-ビリジル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの製造>

製造例 32 の方法に従い、N-(1-ブタンスルホニル)-3-アミノ-4-アセチルアミノベンズアミド (0.400g) と 2-[4-(4-ブロムメチル)フェニル]ビリジン (0.477g) からN-(1-ブタンスルホニル)-4-アセチルアミノ-3-[4-(2-ビリジル)ベンジルアミノ]ベンズアミドの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 284; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[4-(2-ビリジル)ベンジル]-2-メチルベンズイミダゾール (346) の合成>

実施例 183 の方法に従い、上記の N- (1-ブタンスルホニル) - 4-アセチルアミノ-3- [4- (2-ピリジル) ベンジルアミノ] ベンズアミドの粗生成物から 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 1- [4- (2-ピリジル) ベンジル] - 2-メチルベンズイミダゾール (346) (0.330g) を得た。

[化合物 (346) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 0.82(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.54(3H, s), 3.10(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 7.19(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82-7.87(2H, m), 7.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.01-8.04(3H, m), 8.63(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

IR(Nujol) : 1722cm^{-1} .

mp : $292.4-298.4^\circ\text{C}$.

<実施例 285 ; 5-クロロスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (347) および 6-クロロスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (348) の合成>

氷浴下、クロロスルホン酸 (20ml) に 1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (4.00g) を加え、室温で 24 時間、 80°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、析出したガム状の固体を濾別することにより 5-クロロスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (347) と 6-クロロスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (348) の混合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 286 ; 5-アミノスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (349) および 6-アミノスルホニル-1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (350) の合成>

実施例 285 で得られた 5-クロロスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-クロロスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの混合物は、直ちに 25% アンモニア水(100ml)で室温下 1 時間処理した。固体を濾別することにより、5-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (349) と 6-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (350) の 1/1 混合物 (2.68g) を得た。

[化合物 (349) と化合物 (350) の混合物の物性]

¹H-NMR(CD₃OD, δ) : 2.52(3/2H, s), 2.54(3/2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, d, J=6.9Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, s), 7.65-7.78(2H, m), 7.82(1/2H, s), 8.11(1/2H, s)。

<実施例 287 ; 6-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (351) および 5-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (352) の合成>

5-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-アミノスルホニル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの 1/1 混合物 (0.500g) にクロロホルム (1ml)、トリエチルアミン (0.56ml)、塩化 n-バレリル (0.326g) を加え、室温で 48 時間攪拌した。水を加え、反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製することにより、5-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールと 6-(n-バレリルアミノスルホニル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの混合物 (0.360g) を得た。さらに中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/4) で精

製することにより、6-(*n*-バレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(351)(0.95g)および5-(*n*-バレリルアミノスルホニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(352)(0.45g)を得た。

[化合物(351)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.74(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 2.10(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.53(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67-7.77(3H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr): 1726cm^{-1} 。

mp: $207.5-210.0^\circ\text{C}$ 。

Mass(FD): m/e 454(M+1)。

[化合物(352)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.75(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.11(2H, m), 1.34(2H, m), 2.13(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=2.2$ 及び 8.4Hz), 7.57(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J=1.6$ 及び 8.6Hz), 7.73(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)。

IR(KBr): 1706cm^{-1} 。

mp: $213.0-216.0^\circ\text{C}$ 。

<実施例288; 2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾールの合成>

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 1993, 36, 4040-4051に記載の方法に従い、4-アミノ-3-メチル安息香酸メチルから4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-メチル安息香酸メチルを得た。つづいて酢酸中で2時間加熱還流することにより2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾールを得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.55(3H, s), 2.62(3H, s), 3.91(3H, s), 7.74(1H, s), 8.07(1H, s), 10.65(1H, br s)。

<実施例 289 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール(353)の合成>

2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール(0.900g)、塩化2,4-ジクロロベンジル(1.20g)、ヨウ化ナトリウム(0.200g)、炭酸カリウム(0.610g)およびN-ジメチルホルムアミド(4ml)の混合物を80°Cで16時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去したのち、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール(353)(1.08g)を得た。

[化合物(353)の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 2.58(3H, s), 2.71(3H, s), 3.90(3H, s), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, s), 7.81(1H, s)。

<実施例 290 ; 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール(354)の合成>

実施例 53の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール(0.510g)から6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2,4-ジメチルベンズイミダゾール(354)(0.435g)を得た。

[化合物(354)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.51(3H, s), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, s), 12.64(1H, br s)。

<実施例 291 ; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2,

4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール (355) の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール (0.417g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.290g)、1-ブタンスルホンアミド (0.246g) およびジアザビスクロウンデセン (0.273g) から6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジメチルベンズイミダゾール (355) (0.468g) を得た。

[化合物 (355) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 5.55(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.64(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.90(1H, s), 11.79(1H, br s)。

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹。

mp : 180.0-181.5°C。

<製造例58 ; 4-フェノキシベンジルアルコールの製造>

4-フェノキシベンズアルデヒド (4.96g) のエタノール (20ml) 溶液にナトリウムボロハイドライド (0.48g) を添加し、室温で1.5時間攪拌した。濃縮後、t-ブチルメチルエーテルと水を添加し抽出した。有機層を濃縮して、4-フェノキシベンジルアルコール (4.84g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCI₃, δ) : 4.67(2H, d, J=5.7Hz), 6.99-7.01(4H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.35(4H, m)。

<製造例59 ; 塩化4-フェノキシベンジルの製造>

4-フェノキシベンジルアルコール (4.06g) に塩化チオニル (13.34g) を添加し、80°Cで3.5時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルと水を添加し抽出した。有

機層を濃縮して、塩化 4-フェノキシベンジル (4.31g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 4.58(2H, s), 6.96-7.03(4H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.32-7.37(4H, m)。

<実施例 292 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (356) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.56g)、炭酸ナトリウム (0.33g)、ヨウ化ナトリウム (0.12g)、塩化 4-フェノキシベンジル (0.66g) から 4-アセチルアミノ-3-[(4-フェノキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸エチル (0.49g) を得た。つづいてこのものを 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (356) (0.44g) に変換した。

[4-アセチルアミノ-3-[(4-フェノキシ) ベンジルアミノ] 安息香酸エチルの物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.04(3H, s), 4.18(1H, br s), 4.31-4.36(4H, m), 6.98-7.02(4H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.27-7.51(8H, m)。

[化合物 (356) の物性]

¹H-NMR(CDC1₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 6.92-6.95(2H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.02(2H, d, J=8.7Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例 293 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (357) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-フェノキシ) ベンジルベンズイミダゾール (0.44g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ベンズイミダゾール (357) (0.37

g)を得た。

[化合物(357)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m), 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s)。

<実施例294; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.24g)、1-ブタンスルホンアミド(0.21g)およびジアザビスクロウンデセン(0.23g)から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ベンズイミダゾール(358)(0.19g)を得た。

[化合物(358)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5及び8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.92(1H, br s)。

IR(Nujol): 1632cm⁻¹。

mp: 183.4-184.4℃。

<実施例295; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール(359)の合成>

実施例263の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル(0.600g)、炭酸カリウム(0.450g)、ヨウ化ナトリウム(0.122g)および2-クロロメチルピリジン(0.413g)から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール(359)(0.656g)を得た。こ

のものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 296 ; 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (360) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (0.656g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (360) (0.532g) を得た。

[化合物 (360) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, dd, J=5.0 及び 7.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.5Hz).

<実施例 297 ; 1-(ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (361) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (0.500g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.394g)、1-ブタンスルホンアミド (0.334g) およびジアザピシクロウンデセン (0.370g) から 1-(ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-ビリジルメチル)ベンズイミダゾール (361) (0.142g) を得た。

[化合物 (361) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.9Hz), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.2 及び 7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, J=4.7Hz)

IR(Nujol) : 1674cm⁻¹.

mp : 139°C(分解).

<実施例 298 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール (362) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.67g)、炭酸ナトリウム (0.39g)、ヨウ化ナトリウム (0.14g)、臭化 4-ニトロシベンジル (0.78g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール (362) (0.51g) を得た。

[化合物 (362) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).) 物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).

<実施例 299 ; 1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (363) の合成>

1-(4-ニトロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.50g)、還元鉄 (0.47g) にエタノール (6ml)、酢酸 (0.8ml) を添加し 4.5 時間還流した。水、酢酸エチルを添加し抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧下で濃縮して、1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (363) (0.46g) を得た。

[化合物 (363) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.2H

z), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

<実施例 300 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (364) の合成>

1-(4-アミノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.45g)、ピリジン (0.15g) のクロロホルム (8ml) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.25g) のクロロホルム (4ml) 溶液を添加し、室温で16時間攪拌した。水添加後、クロロホルム抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (364) (0.33g) を得た。

[化合物 (364) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.03(1H, s).

<実施例 301 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (365) の合成>

実施例 53 の方法に従い、1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.31g) から 1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (365) (0.28g) を得た。

[化合物 (365) の合成]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 10.26(1H, s), 12.73(1H, br s).

<実施例 302 ; 1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (366) の合成>

実施例 98 の方法に従い、1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.26g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.17g)、1-ブタンスルホンアミド (0.14g) およびジアザピシクロウンデセン (0.16g) から 1-[(4-ベンゾイルアミノ) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -2-メチルベンズイミダゾール (366) (0.14g) を得た。

[化合物 (366) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol) : 1693cm⁻¹.

mp : 267.5-268.1°C.

<実施例 303 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (367) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.405g)、炭酸カリウム (0.253g)、ヨウ化ナトリウム (0.082g) および 4-クロロメチルステルベン (0.500g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (367) (0.320g) を得た。

[化合物 (367) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.6(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1H

z), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.35(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.2Hz).

<実施例304; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(368)の合成>

6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(0.320g)のエタノール(10ml)溶液に窒素雰囲気下で5%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下で23時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(368)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例305; 6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(369)の合成>

実施例53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(0.283g)から6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(369)(0.242g)を得た。

[化合物(369)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.04(1H, s), 12.72(1H, s).

<実施例306; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]ベンズイミダゾール(370)の合成>

実施例98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-ベンズイミダゾール(0.225g)、N, N'-カルボニル

ジイミダゾール (1.214g)、1-ブタンスルホンアミド (0.167g) およびジアザビシクロウンデセン (0.185g) から6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル- [4-(2-フェニルエチル) ベンジル] ベンズイミダゾール (370) (0.249g) を得た。

[化合物 (370) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹.

mp : 95.4-99.0°C.

<製造例 60 ; 臭化 4-ベンゾイルベンジルの製造>

製造例 48 の方法に従い、4-メチルベンゾフェノン (3.92g)、N-プロモスクシンイミド (4.28g) および 2, 2'-アソビスイソブチロニトリル (0.40g) から臭化 4-ベンゾイルベンジル (5.28g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

<実施例 307 ; 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (371) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.56g)、炭酸ナトリウム (0.33g)、ヨウ化ナトリウム (0.11g)、臭化 4-ベンゾイルベンジル (0.83g) から 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (371) (0.70g) を得た。

[化合物 (371) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz)

z), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.74-7.77(5H, m), 7.99-8.02(2H, m).

<実施例308; 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (372) の合成>

実施例53の方法に従い、1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-エトキシカルボニル]-2-メチルベンズイミダゾール (0.68g) から1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (372) (0.55g) を得た。

[化合物 (372) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

<実施例309; 1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (373) の合成>

実施例98の方法に従い、1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.52g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.34g)、1-ブタンスルホンアミド (0.29g) およびジアザピシクロウンデセン (0.32g) から1-[(4-ベンゾイル) ベンジル] -6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (373) (0.13g) を得た。

[化合物 (373) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2.54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz).

IR(Nujol): 1660cm⁻¹.

mp : 111.0–112.4°C.

Mass(FAB) : m/e 490(M+1).

<実施例 310 ; 6-カルボキシ-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (374) の合成>

実施例 53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.500g) から6-カルボキシ-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (374) (0.237g) を得た。

[化合物 (374) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0 Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

<実施例 311 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (375) の合成>

実施例 98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (0.237g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.209g)、1-ブタンスルホンアミド (0.176g) およびジアザビシクロウンデセン (0.195g) から6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル- [4-(2-フェニルエテニル) ベンジル] ベンズイミダゾール (375) (0.239g) を得た。

[化合物 (375) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H,

d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol) : 1680cm⁻¹.

mp : 140.3–143.4°C.

<実施例 3 1 2 ; 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (3 7 6) の合成>

実施例 2 6 3 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.480g)、炭酸ナトリウム (0.274g)、ヨウ化ナトリウム (0.097g)、2-ブロモメチルジベンゾフラン (0.56g) から 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (3 7 6) (0.47 g) を得た。

[化合物 (3 7 6) の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 7.43-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 8.00(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz).

<実施例 3 1 3 ; 6-カルボキシ-1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール (3 7 7) の合成>

実施例 5 3 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.46g) から 6-カルボキシ-1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール (3 7 7) (0.336g) を得た。

[化合物 (3 7 7) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, t), 7.61-7.68(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 7.07-8.11(2H, m).

<実施例 3 1 4 ; 1-(ジベンゾフラン-2-イルメチル)-6-(1-ブタ

ンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (378) の合成
>

実施例 9 の方法に従い、6 - カルボキシー 1 - (ジベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.255g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.197g)、1 - ブタンスルホンアミド (0.167g) およびジアザビシクロウンデセン (0.185g) から 1 - (ジベンゾフラン - 2 - イルメチル) - 6 - (1 - ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (378) (0.249g) を得た。

[化合物 (378) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 及び 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

IR(Nujol) : 1682cm⁻¹.

mp : 224.1-229.8°C.

<製造例 61 ; N - 1 - ブタンスルホニル - 3 - アセチルアミノ - 4 - ニトロベンズアミドの製造>

製造例 28 の方法に従い、3 - アセチルアミノ - 4 - ニトロ安息香酸 (5.15g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (5.59g)、1 - ブタンスルホンアミド (4.73g) およびジアザビシクロウンデセン (5.25g) から N - 1 - ブタンスルホニル - 3 - アセチルアミノ - 4 - ニトロベンズアミド (6.30g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 3.51(2H, t), 7.83(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=1.8Hz), 10.43(1H, s), 12.64(1H, br s).

<製造例 62 ; N-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

N-1-ブタンスルホニル-3-アセチルアミノ-4-ニトロベンズアミド (6.30g)、10%水酸化ナトリウム水溶液、エタノール (300ml) および水 (200ml) の混合物を室温で4時間つづいて50°Cで3時間攪拌した。約1/2容まで溶媒を留去した後、10%塩酸でpH2に調整した。析出した結晶を集め、減圧乾燥することによりN-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (5.22g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 12.28(1H, br s).

<製造例 63 ; N-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの製造>

N-1-ブタンスルホニル-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド (1.10g)、ヨウ化ナトリウム (0.273g)、炭酸カリウム (1.54g) および塩化2, 4-ジクロロベンジル (2.17g) のメタノール溶液 (10ml) 溶液を60°Cで24時間攪拌した。さらに塩化2, 4-ジクロロベンジル (2.00g) を加え、60°Cで36時間加熱した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層にN-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドを抽出した。有機層を濃縮することによりN-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.885g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2.97(2H, m), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.9Hz)

), 8.57(1H, t).

<製造例 6 4 ; N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ベンズアミドの製造>

ハイドロサルファイトナトリウム (1.32g)、エタノール (1ml)、テトラヒドロフラン (1ml) および水 (1ml) の混合物に N-1-ブタンスルホニル-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.505g) を室温で加えた。40分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて析出した固体を架け乾燥した。さらにこれをメタノール (10ml) と水 (3ml) の混合溶液で洗浄し、乾燥することにより N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.220g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3.57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

<実施例 3 1 5 ; 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール (3 7 9) の合成>

N-1-ブタンスルホニル-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ) ベンズアミド (0.220mg)、テトラメトキシメタン (0.3ml) および酢酸 (2.0ml) の混合物を 60°C で 4 時間攪拌した。酢酸を減圧留去し、クロロホルムと水から抽出した。クロロホルム層を濃縮して得られた残渣にメタノール (4.0ml) と 3%塩酸 (4滴) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を水洗、乾燥することにより 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール (3 7 9) (0.207g) を得た。

[化合物 (3 7 9) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.61(2H, m), 3.

40(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

IR(Nujol) : 1689cm⁻¹.

mp : 254-256°C.

Mass(FD) : m/e 455(M).

<実施例 316 ; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(380)の合成>

実施例 263の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル(2.22g)、炭酸ナトリウム(1.27g)、ヨウ化ナトリウム(0.45g)および2-ブロモメチルキノリン(2.28g)から6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(380)(0.87g)を得た。

[化合物(380)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, J=8.5Hz).

<実施例 317 ; 6-カルボキシ-2-メチル-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(381)の合成>

実施例 53の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(0.85g)から6-カルボキシ-2-メチル-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(381)(0.46g)を得た。

[化合物(381)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.11(1H, s), 8.35(1H, d

, J=8.5Hz).

<実施例 318 ; 6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(382)の合成>

実施例 98の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(0.222g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.195g)、1-ブタンスルホンアミド(0.165g)およびジアザビスクロウンデセン(0.163g)から6-(1-ブタンスルホンカルバモイル)-2-メチル-1-(2-キノリルメチル)ベンズイミダゾール(382)(0.088g)を得た。

[化合物(382)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.4Hz), 5.82(2H, s), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 11.86(1H, brs).

IR(Nujol): 1684cm⁻¹.

mp: 185.5-187.5°C.

<製造例 65 ; 4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 63の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチル(1.40g)およびナトリウム(4.50g)から4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 319 ; 1-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール(383)の合成>

実施例 315の方法に従い、製造例 63で得られた4-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルおよびテトラメトキシメタン(2.60

g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール (383) (0.400g) を得た。

【化合物 (383) の物性】

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

<実施例 320; 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (384) の合成>

実施例 263 の方法に従い、4-アセチルアミノ-3-アミノ安息香酸エチル (0.87g)、炭酸ナトリウム (0.53g)、ヨウ化ナトリウム (0.18g) および 4-ブロモ-3-ブロモメチルイソキノリン (0.87g) から 6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (384) (0.30g) を得た。

【化合物 (384) の物性】

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.80(2H, m), 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.5Hz), 9.12(1H, s).

<実施例 321; 6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (385) の合成>

実施例 53 の方法に従い、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (0.290g) から 6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (385) (0.118g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例 322; 6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (386) の合成>

実施例 98 の方法に従い、6-カルボキシ-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (0.111g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.097g)、1-ブタンスルホンアミド (0.082g) およびジアザビスクロウンデセン (0.091g) から 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-1-[3-(4-ブロモイソキノリル)メチル]ベンズイミダゾール (386) (0.075g) を得た。

[化合物 (386) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.79(1H, t, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=7.9Hz), 8.08(1H, t, J=1.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 9.11(1H, s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm⁻¹.

mp : 258-259°C.

Mass(FAB) : m/e 515, 517(M+1).

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

<試験例 1 ; 3T3-L細胞 (前脂肪細胞) によるトリグリセリド (TG) 蓄積促進作用>

試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール

使用機器

1. 遠心機 : トミー (TOMY) LC-122
2. インキュベーター : ESPEC BNA-121D
3. ミキサー : 自動ラボミキサー (Automatic Labo-Mixer)
4. ウォーターバス : タイテックパーソナル (TAITEC PERSONAL) -11

5. 分光光度計：島津紫外可視分光光度計 UV-160A

6. 24穴プレート：岩城ガラスコーニング (IWAKI GLASS CORNING)

使用試薬

1. 培地：ダルベッコ 最少必要培地 (MEM) + 5% 子牛胎児血清 (FCS)

2. PBS (-)：下記の組成の溶液

NaCl 0.8 g/l

KCl 0.2

Na₂HPO₄ 1.15

KH₂PO₄ 0.2

3. EDTA-トリプシン溶液：0.02% EDTA + 0.25% トリプシン/PBS (-)

4. デキサメタゾン：シグマ (SIGMA) 製

5. IBMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン)：シグマ製

6. インシュリン：シグマ製

7. DMSO (ジメチルスルホキシド)：和光純薬製

8. TG測定用キット

トリグリセライドテストワコー (アセチル-アセトン法)：和光純薬製

9. 0.1N NaOH 溶液：1N NaOH 溶液を蒸留水で10倍希釈する

10. バイオラッドタンパク質定量 (Bio-Rad Protein Assay) 試薬：バイオラッド (BIO-RAD) 製

11. 牛アルブミン (Alubumin, Bovine)：シグマ製。

試験方法

3T3-L1細胞の調製

F75フラスコ中で、稠密 (confluent) 状態直前の3T3-L1細胞を用意した。培地を除き、PBS (-) 5mlで2回洗浄し、EDTA-トリプシン溶液で細胞を剥がした。培地 10ml/本を加え、懸濁した。その懸濁液を50mlの遠沈管に集めて、1000r

pHで5分間遠心し、細胞を沈澱させて、上清を除いた。細胞を20mlの培地に再懸濁し、細胞数をカウントした。細胞が 6×10^4 細胞/mlになるように調製し、24穴プレートに1mlずつ分注した。この状態で、2日間インキュベーター（37°C、5% O_2 ）中で培養した。

デキサメタゾンおよびIBMXの調製と添加

DMSOにて、1mM デキサメタゾン + 500mM IBMX溶液を調製した。さらに、その溶液を培地で、1000倍希釈し、1 μ M デキサメタゾン + 0.5mM IBMX溶液を調製した。同時にDMSOを培地で希釈し、0.1% DMSO溶液も調製した。

次に、インキュベーターから培養3T3-L1細胞が入った24穴プレートを取り出し、検鏡にて細胞が稠密になったことを確認し、培地を吸引して除いた。そして、24穴プレート中の2穴には、0.1% DMSO溶液を1ml/穴入れ、残りの22穴に1 μ M デキサメタゾン + 0.5mM IBMX溶液を1ml/穴入れた。この状態で、1日間インキュベーター（37°C、5% CO_2 ）中で培養した。

被験薬剤およびインスリンの調製と添加

被験薬剤は、DMSOにて 1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} Mに希釈し、それぞれを500倍希釈し、 2×10^{-5} 、 2×10^{-6} 、 2×10^{-7} Mに調製した。同時に0.2%DMSO溶液も調製した。インスリンは、予め100 μ M（0.2%牛血清アルブミン（BSA）および3mM HCl中）に調製し、-80°Cで保存しておいたものを自然解凍し、培地にて50000倍希釈し、2nMに調製した。

次に、前日にデキサメタゾンとIBMXを添加した24穴プレートを、インキュベーターから取り出し、検鏡にて細胞がデキサメタゾンとIBMXの添加で形態変化していることを確認した後に、培地を吸引して除いた。そして、前日に0.1% DMSO溶液を入れた2穴に0.2% DMSO溶液を500 μ l/穴と培地を入れた。（これは、そのときの細胞の状態をチェックするのに必要である。）残りの22穴（デキサメタゾン + IBMX溶液を入れた穴）は、0.2%DMSO溶液（2穴）もしくは被験薬剤（20穴）500 μ l/穴を入れた後、インスリン溶液500 μ l/穴を入れた。この状態で、4～5日

間インキュベーター (37°C、5%CO₂) 中で培養した。

トリグリセリド (TG) とプロテイン (Protein) の測定

被験薬剤とインスリン溶液添加の4～5日後、インキュベーターから24穴プレートを取り出し、プレートを傾けて培地を捨てた後、残りの培地はペーパータオルに吸い込ませて培地を完全に取り除いた。そのあと、イソプロピルアルコールにて2回抽出を行ない、TG測定用キット (アセチルアセトン法) を用いて、TGを測定した (測定波長: 410nm)。続いて、イソプロピルアルコールで抽出し終わったプレートは、アルコールを完全にとばした後に0.1N NaOH溶液400μl/穴を入れて、30分間室温で放置して細胞を溶かした。そして、この溶液を50μlずつ、チューブにサンプリングした。さらに、そのチューブにバイオラドタンパク定量試薬を蒸留水で5倍希釈した溶液を2.5mlずつ加え、よく攪拌し、分光光度計にてプロテイン (測定波長: 595nm) を測定した。

結果

対照化合物ピオグリタゾン (Pioglitazone) 1×10^{-6} MのTG蓄積促進作用を100%、薬剤 (-) でインスリン (+) を0%として試験化合物のTG蓄積促進作用 (%) を求めた。結果を以下の表1に示す。

表1

濃度 (M)	TG蓄積促進作用 (%)
1×10^{-6}	38.2%

<試験例2 ; db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール(177)

6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(163)

1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(172)

使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢～10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ(Chase Heparinized Capillary Tubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO₂ガスにより屠殺した。

測定法

血糖値の測定には10～15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法(グルコースCII-テストワコー、和光純薬)により測定した。血漿中トリグリセライド濃

度の測定には10～15 μ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20 μ lの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフィンインスリンRIAキット、カピファルマシア）により測定した。

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果を以下の表2に示す。

表 2

	投与量 (mg/kg)	血糖降下作用 (%)
化合物 (177)	30	34.5
化合物 (163)	30	72
化合物 (172)	10	70-80

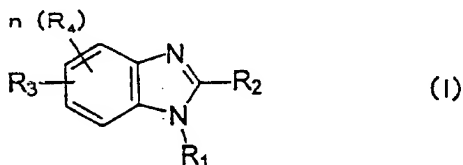
産業上の利用の可能性

新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩を提供した。これらの化合物またはその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質

血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊疽、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式(I)中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メ

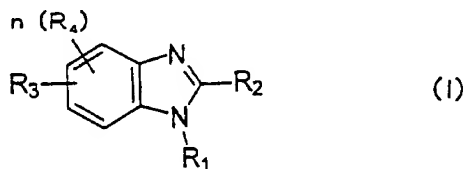
ルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。

n は0～3の整数を意味する。

2. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



式 (I) 中、R₁は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基、

で置換されていてもよい。

R₂は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

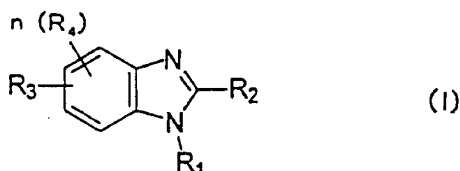
R₃はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R₃は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

3. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾

患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式 (I) 中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

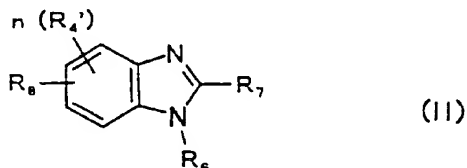
R_3 はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、 R_3 は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4 は中性の置換基である。

n は0～3の整数を意味する。

4. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式(II)中、 R_8 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

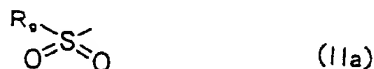
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

R₁は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₁はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



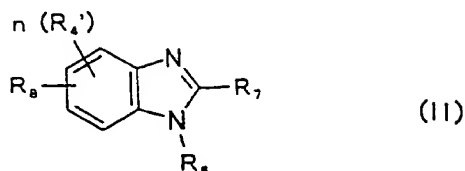
(式 (IIa) 中、R₂は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよく、また R₂は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₂' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数を意味する。

5. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくは PCTA 後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表

される化合物又は医薬として許容されるその塩。

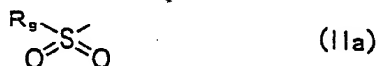


式 (11) 中、 R_6 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_8 はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、
あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



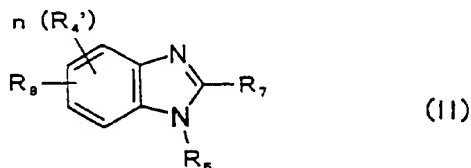
(式 (11a) 中、 R_9 は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、

複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR₁は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₁' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

6. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式(II)中、R₁は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

R₇は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₈はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



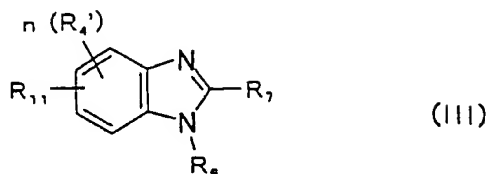
(式(11a)中、R₉は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよく、またR₉は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₁₀はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

7. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA

後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式 (III) 中、 R_6 は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11} は



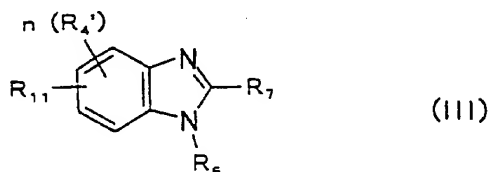
(式 (IIIa) 中、 R_{12} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよ

い)で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0～3の整数を意味する。

8. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。

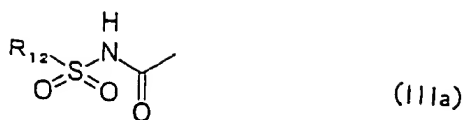


式(III)中、 R_4 は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R₁₁は

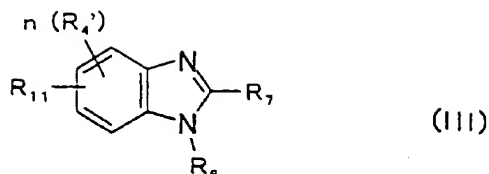


(式 (IIIa) 中、R₁₂は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい)で表される置換基であり、R₁₁は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R₄'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0~3の整数を意味する。

9. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式 (III) 中、 R_8 は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11} は



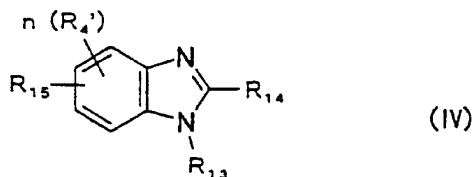
(式 (IIIa) 中、 R_{12} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい) で表される置換基であり、 R_{11} は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレ

ン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0～3 の整数を意味する。

10. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCT A後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホン低級アルキル基、アリールスルホンアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

R_{15} は

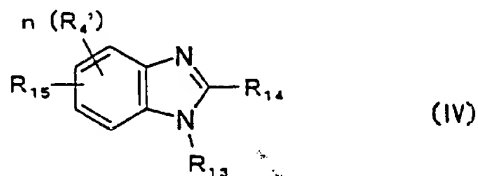


(式 (IVa) 中 R_{16} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

R_{17} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0～3 の整数である。

11. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくは PCTA 後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を調製するための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



式 (IV) 中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換され

ていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{11} は低級アルキル基である。

R_{12} は

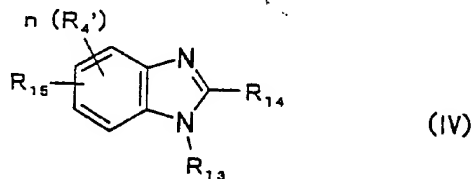


(式 (IVa) 中 R_{11} は低級アルキル基又はアリール基である。) で表される置換基である。

R_4' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は 0 ~ 3 の整数である。

12. 次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくは PCTA 後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



式(IV)中、 R_{13} は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14} は低級アルキル基である。

R_{15} は

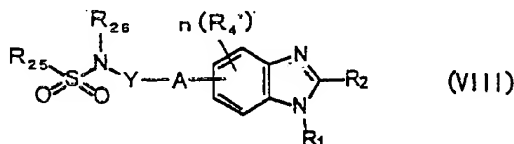


(式(IVa)中 R_{16} は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R_{17} はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0~3の整数である。

13. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式(VIII)中、 R_1 は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_1 は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{2s} は炭素数8までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{3s} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{2s} 及び R_{3s} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Y はカルボニル基又は低級アルキレン基である。

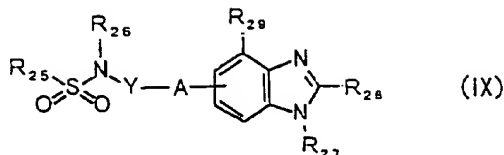
A は単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

$R_{4'}$ はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

n は0～3の整数を意味する。

14. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそ

の塩。



式 (IX) 中、 R_{27} は水素原子、炭素数 7 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換されていてもよい。

R_{28} は水素原子、炭素数 7 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシル基である。

R_{29} は炭素数 8 までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

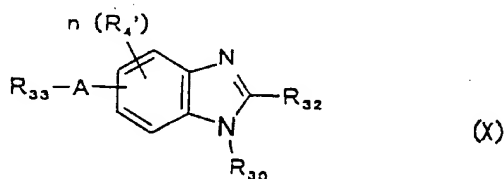
R_{26} は水素原子又は低級アルキル基であり、該 R_{25} 及び R_{26} が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

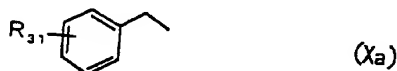
Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{27} は水素原子又は低級アルキル基である。

15. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式 (X) 中、 R_{30} は水素原子、低級アルキル基、式

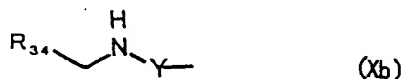


(式 (Xa) 中 R_{31} は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。) で表される置換されていてもよいベンジル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該ベンジル基の α 位

はさらに低級アルキル基で置換されていてもよい。

R_{32} は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、(2-シアノアリール)オキシカルボニル基、又は式

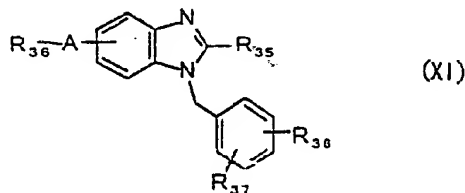


(式(Xb)中Yはカルボニル基又は低級アルキレン基であり、 R_{34} は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である)で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{34}' はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基であり、nは0~3の整数である。ただし、 R_{34} が水素原子の場合nは0である。

16. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式(XI)中、 R_{35} は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、

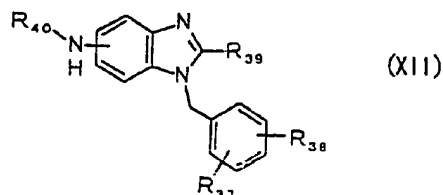
低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{35} はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、 R_{35} が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

17. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

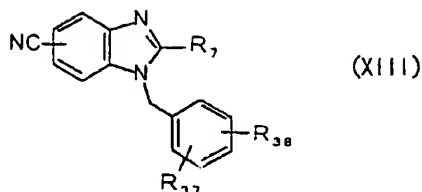


式 (XII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_{39} は低級アルキル基である。

R_{40} は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。

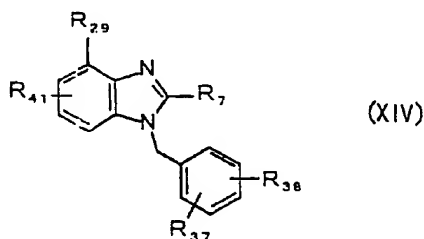
18. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式 (XIII) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

19. 次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



式 (XIV) 中、 R_{37} 及び R_{38} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7 は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{41} は 2-ビリジルカルバモイル基、2-カルボキシー-1-ピロリジノカルボニル基、N-メチル-N-(2-ビリジルメチル)カルバモイル基、ホモビビリジノカルボニル基、[2-(N-オキソ)-ビリジルメチル]カルバモイル基、4-(ジメチルアミノ)ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-ビリジル)カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル

基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R₁₁は水素原子又は低級アルキル基であり、R₁₁が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

20. 1-(2-プロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ベンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール

、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ヒリジルメチルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメ

チル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-
 2-メチルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-*n*-プロピルベンズイ
 ミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-*n*-プロピルベンズイミダゾ
 ール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、
 1-(4-*t*-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボ
 キシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボ
 キシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチ
 ルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイ
 ミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバ
 モイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメ
 チル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-*n*-プロピル-
 6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-*n*-プロ
 ピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベ
 ンジル)-2-プロピル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、
 1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベン
 ズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフ
 ルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)
 カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3
 ,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイ
 ミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイ
 ル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメチル)カルバモ
 イル]ベンズイミダゾール、1-(4-*t*-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ヒリジルメ
 チル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベン
 ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-
 [(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベン
 ジル)-2-メチル-5-[(2-ヒリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(

2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(*n*-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、及び5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールからなる群の中から選ばれるベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

21. 請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)を有効成分として含有し、血糖降下活性及び/又はPDE5阻害活性を有する医薬製剤。

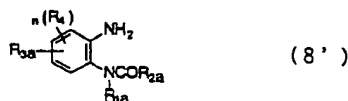
22. 血糖降下活性及び/又はPDE5阻害活性を有する医薬製剤の調製のための、請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)の使用。

23. 請求の範囲1、4、7、または10のいずれかに記載の化合物(式I~IV)を投与することを含む、患者の血糖を降下させ、及び/又は患者体内のPDE5を阻害する方法。

24. 請求の範囲13~20のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬製剤。

25. 下記(A)~(D)の工程のいずれかを含むことを特徴とする、請求の範囲13~15又は19のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

(A) 下式(8')



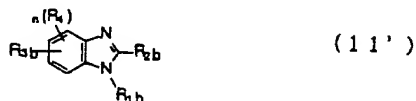
で表わされる化合物を環化させ、下式 (9'))



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、
(B) 下式 (10')



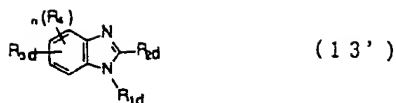
で表わされる化合物と置換基 R3b を有するカルボン酸、酸ハライドあるいは酸無水物を反応させ、下式 (11')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、
(C) 下式 (12')



で表わされる化合物と酸とを反応させ、下式 (13')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、および

(D) 下式 (1 4 ')



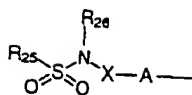
で表わされる化合物に塩基を作用させ、さらに $R_{11}Z$ (Z は塩素原子、臭素原子、
トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す) で表される化
合物を反応させ、下式 (1 5 ')



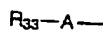
(式中 $R_{11} \sim R_{14}$ はそれぞれ前記の R_1 、 R_{21} 、 R_{31} または式



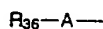
(式中 R_{31} 、 R_{32} は前記と同様の意味を表わす) で表わされる置換基を意味し、
 $R_{33} \sim R_{36}$ はそれぞれ前記の R_2 、 R_7 、 R_{22} 、 R_{30} または R_{35} を意味し、 $R_{37} \sim$
 R_{39} はそれぞれ式



(式中 R_{25} 、 R_{26} は前記と同様な意味を表わす)
で表わされる置換基、式

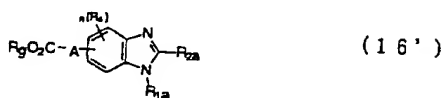


(式中 R_{33} 及び A は前記と同様な意味を表わす)
で表わされる置換基または式

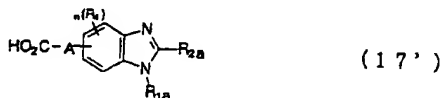


(式中 R_{36} 及び A は前記と同様な意味を表わす)
で表わされる置換基を意味し、 R_4 は前記と同様の意味を表わし、前記の R_4' および R_{23} を含み、 n は0から3の整数を意味する)
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程。

26. 式(16')

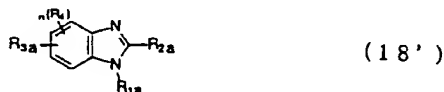


(式中 R_4 は低級アルキル基を表し、 R_{12} 、 R_{22} 、 n 及び A はそれぞれ前記と同様の意味を表す)の化合物を塩基により加水分解して式(17')



で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1
5 又は 16 に記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

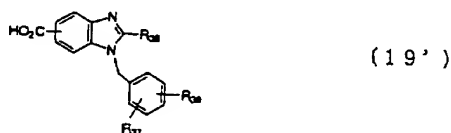
27. 前記式 (17') の化合物にカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、
塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類と反応させることにより、
下式 (18')



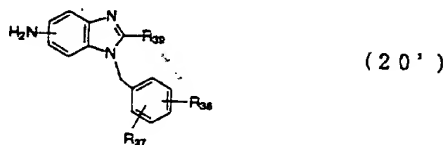
(R1a、R2a、n及びAはそれぞれ前記と同様の意味を表す)

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲 1
3 ~ 16 又は 19 のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

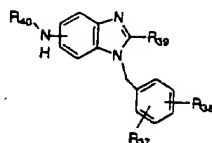
28. 下式 (19')



で表わされる化合物とアルコール類の存在下、アジド類を作用させ、
あるいは下式 (20')



で表わされる化合物と、R40Z (R40は前記と同様、Zは塩素原子あるいは臭素
原子を表す) で表される化合物とを反応させ、
下式 (21')

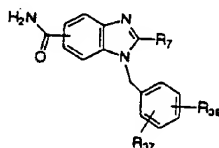


(21')

(式中 $R_{37} \sim R_{40}$ は前記と同様の意味を表す)

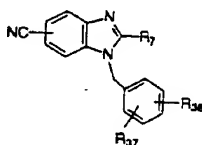
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲1
7記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

29. 下式(22')



(22')

で表わされる化合物と四塩化チタンを作用させることにより下式(23')



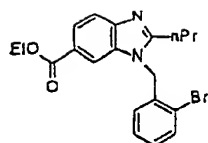
(23')

(式中 R_7 、 R_{37} 及び R_{38} は前記と同様の意味を表す)

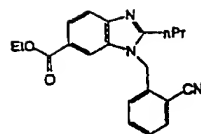
で表されるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲18
記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

1 / 58

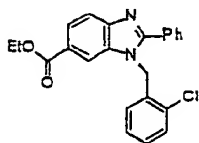
☒ 1



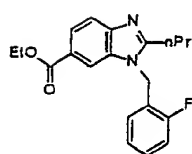
(42)



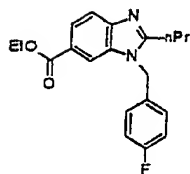
(43)



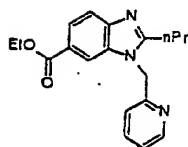
(44)



(45)



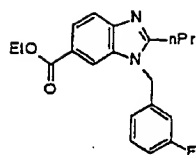
(46)



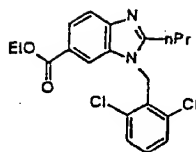
(47)

2 / 58

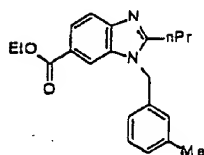
2



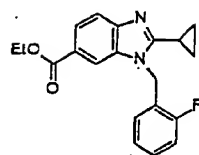
(48)



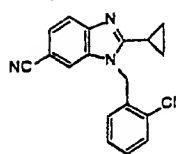
(49)



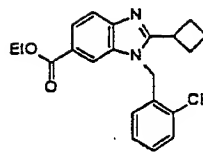
(50)



(51)



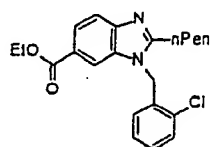
(52)



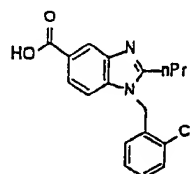
(53)

3 / 58

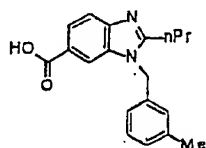
3



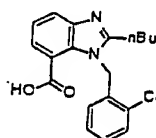
(54)



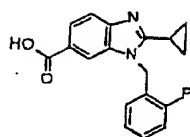
(55)



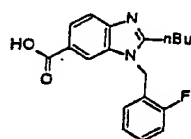
(56)



(57)



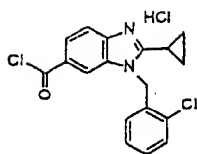
(58)



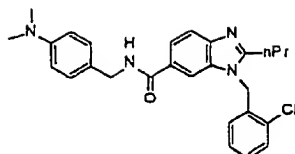
(59)

4 / 5 8

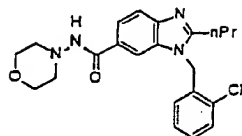
图 4



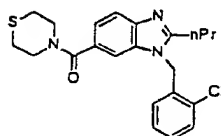
(60)



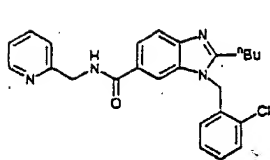
(61)



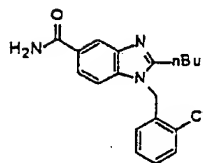
(62)



(63)



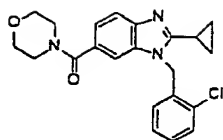
(64)



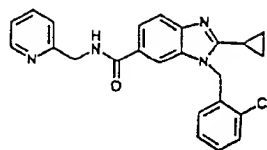
(65)

5 / 58

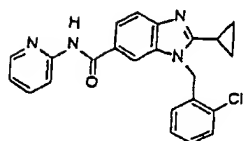
图 5



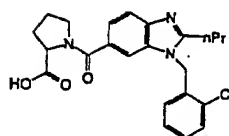
(66)



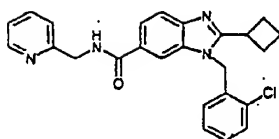
(67)



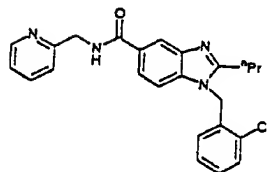
(68)



(69)



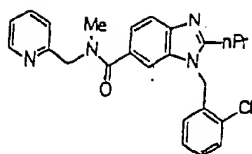
(70)



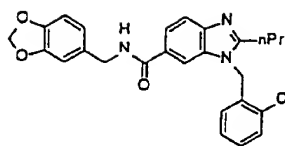
(71)

6 / 58

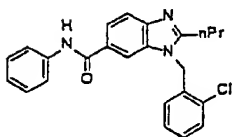
6



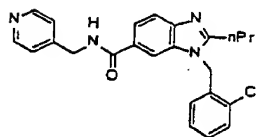
(72)



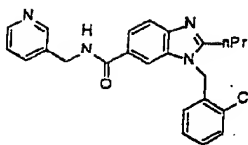
(73)



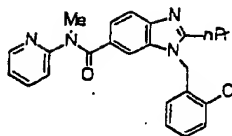
(74)



(75)



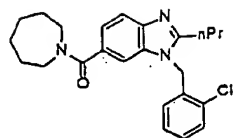
(76)



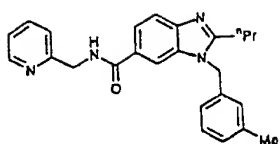
(77)

7 / 58

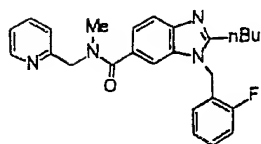
☒ 7



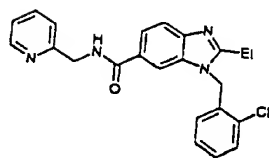
(78)



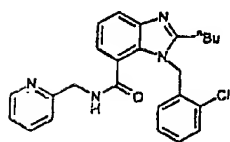
(79)



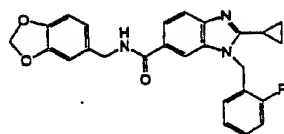
(80)



(81)



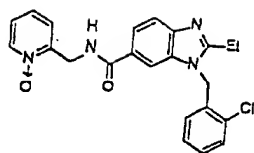
(82)



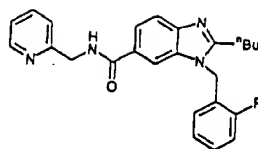
(83)

8 / 58

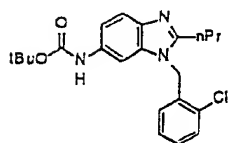
8



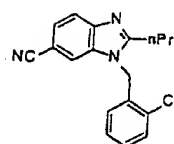
(84)



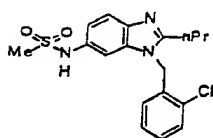
(85)



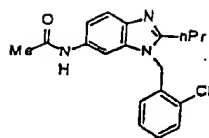
(86)



(87)



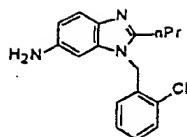
(88)



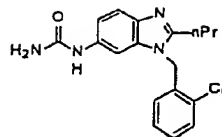
(89)

9 / 5 8

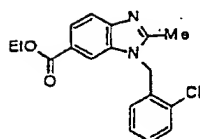
9



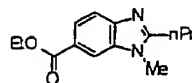
(90)



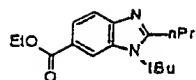
(91)



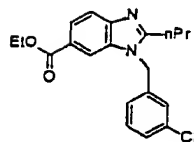
(92)



(93)



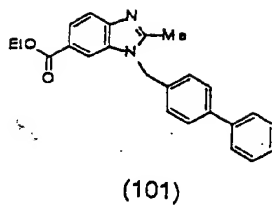
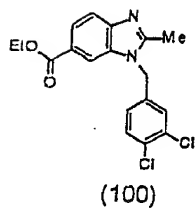
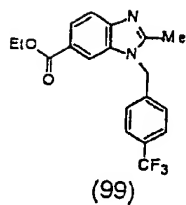
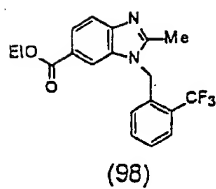
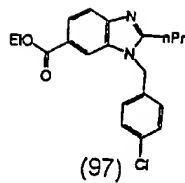
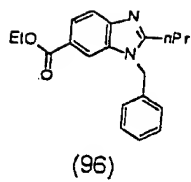
(94)



(95)

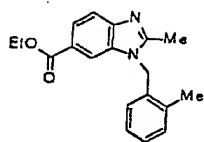
10/58

10.

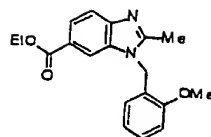


11/58

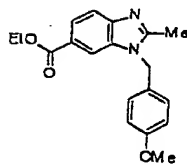
11



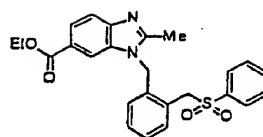
(102)



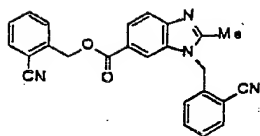
(103)



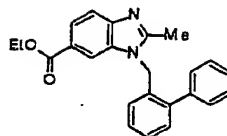
(104)



(105)



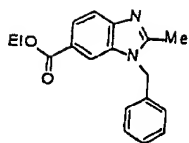
(106)



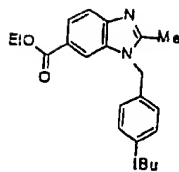
(107)

12/58

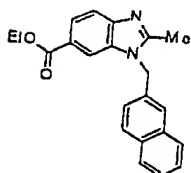
12.



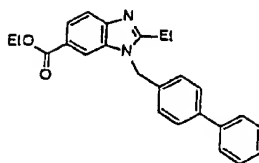
(108)



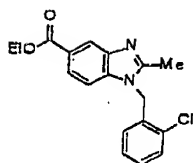
(109)



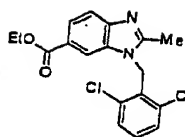
(110)



(111)



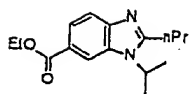
(112)



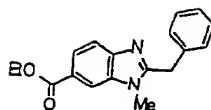
(113)

13/58

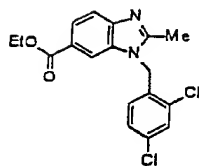
13.



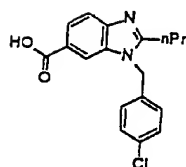
(114)



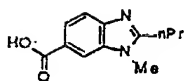
(115)



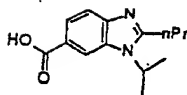
(116)



(117)



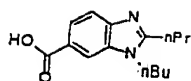
(118)



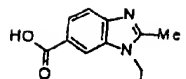
(119)

14/58

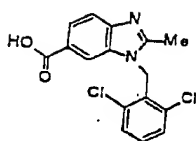
14



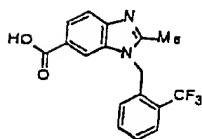
(120)



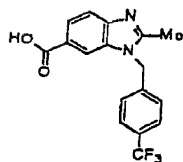
(121)



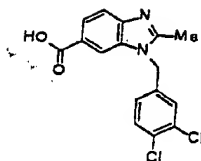
(122)



(123)



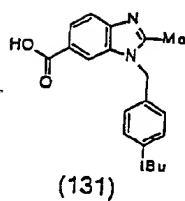
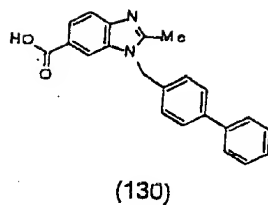
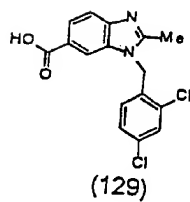
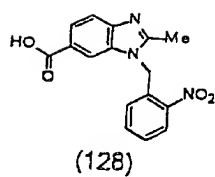
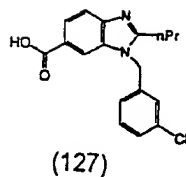
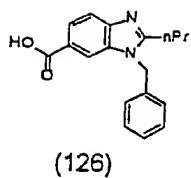
(124)



(125)

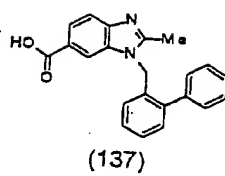
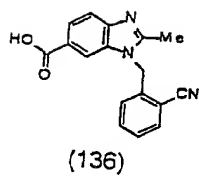
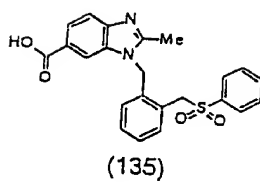
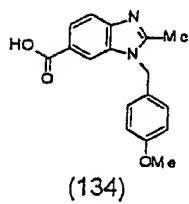
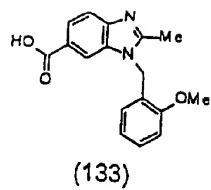
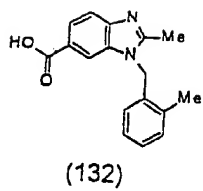
15 / 58

15



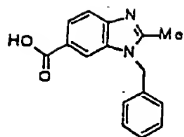
16/58

図 16

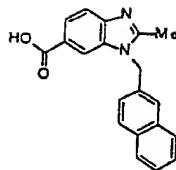


17/58

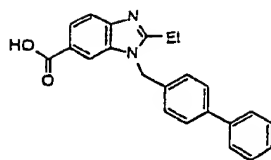
17.



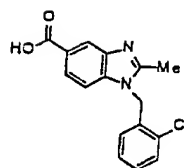
(138)



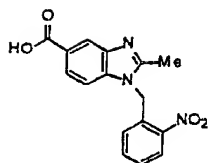
(139)



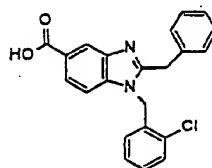
(140)



(141)



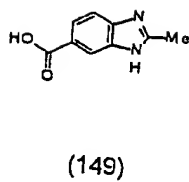
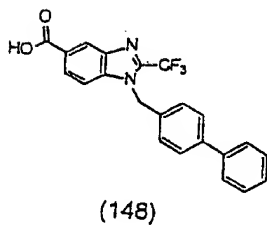
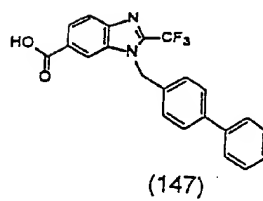
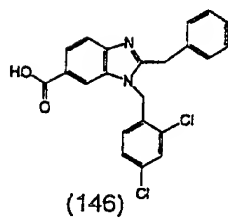
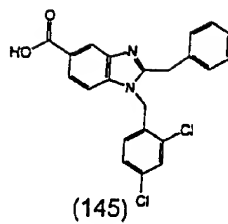
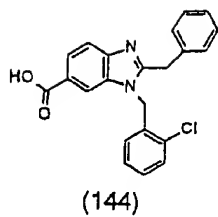
(142)



(143)

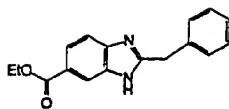
18 / 58

18.

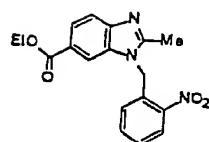


19/58

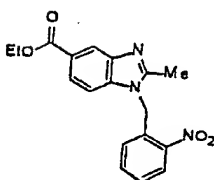
19



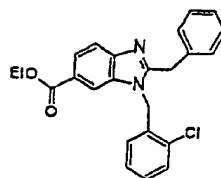
(150)



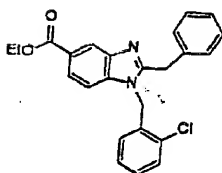
(151)



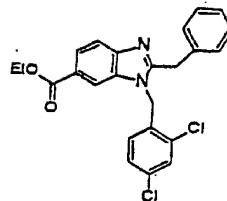
(152)



(153)



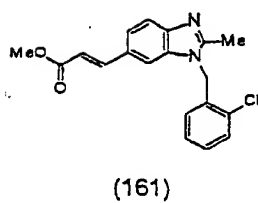
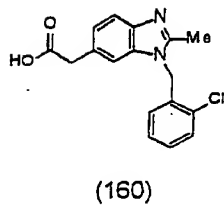
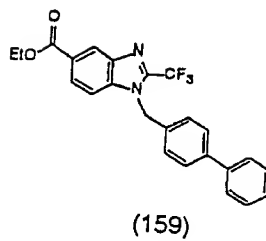
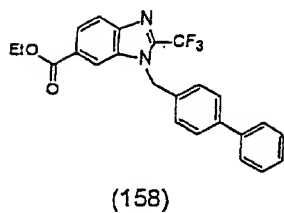
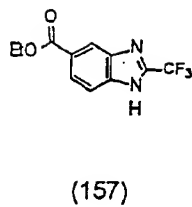
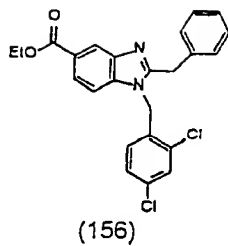
(154)



(155)

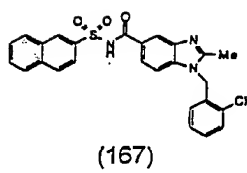
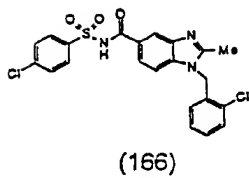
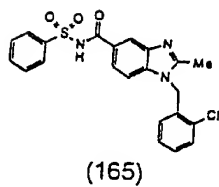
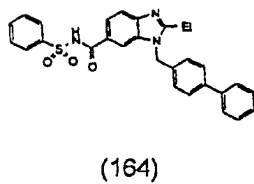
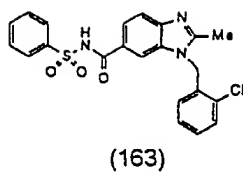
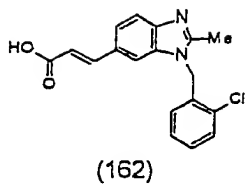
20/58

20.



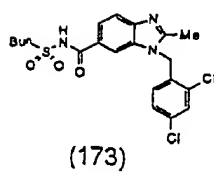
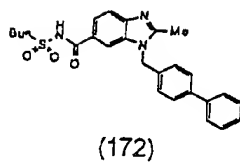
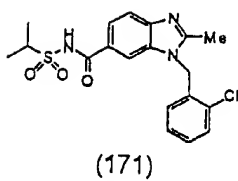
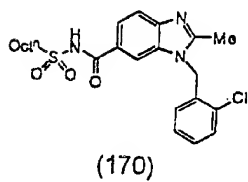
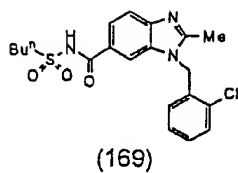
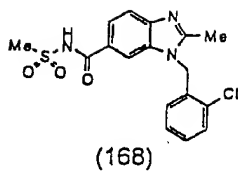
21 / 58

21.



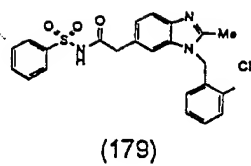
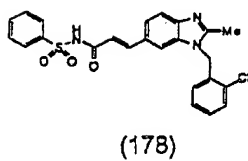
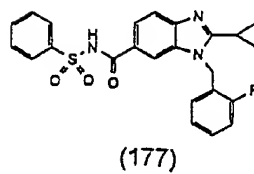
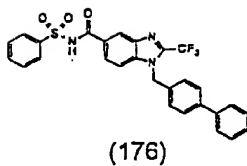
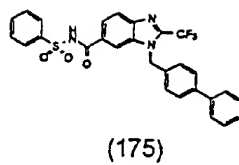
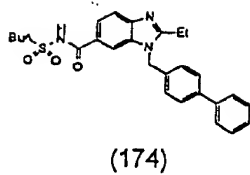
22/58

図 22



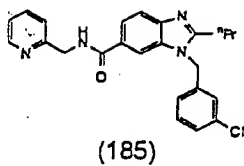
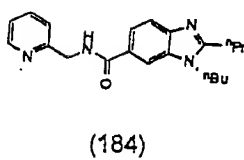
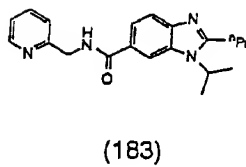
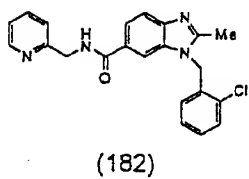
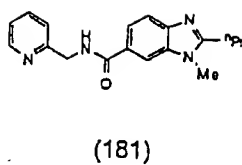
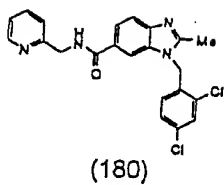
23 / 58

23.



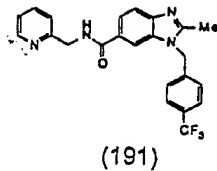
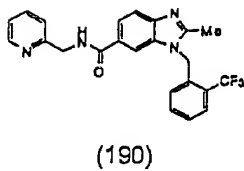
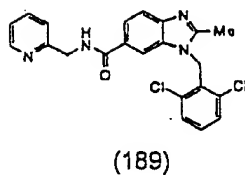
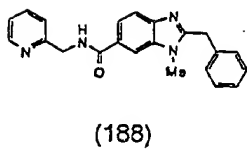
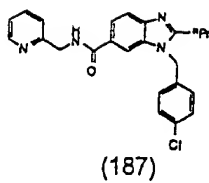
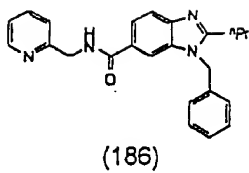
24/58

24.



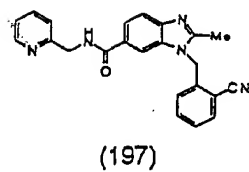
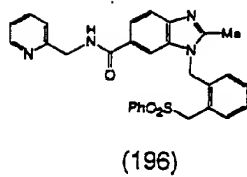
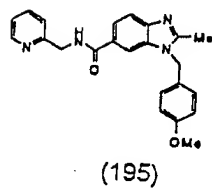
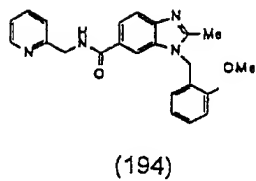
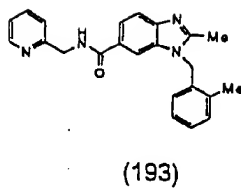
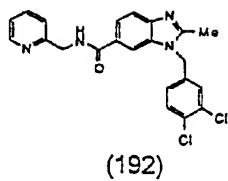
25 / 58

25.



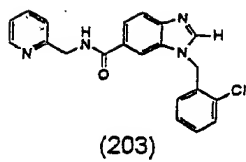
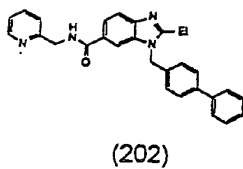
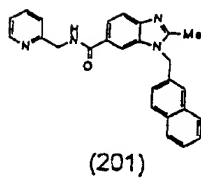
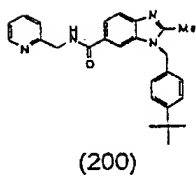
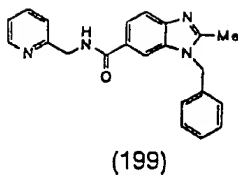
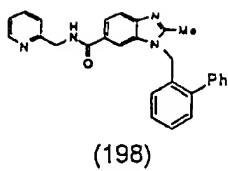
26 / 58

図 26



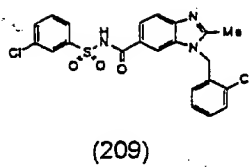
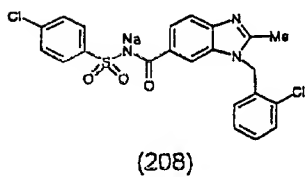
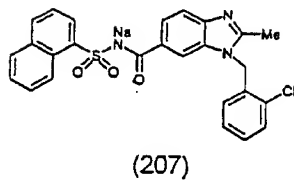
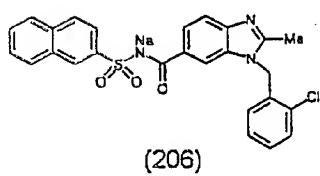
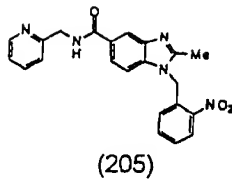
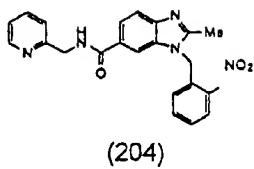
27 / 58

27



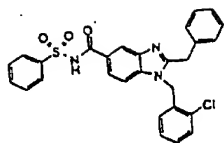
28/58

28.

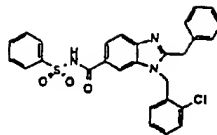


29 / 58

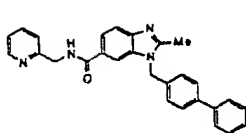
29



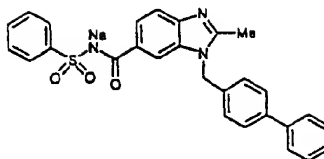
(210)



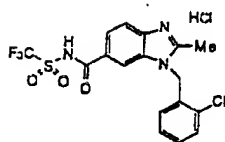
(211)



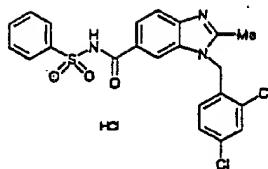
(212)



(213)



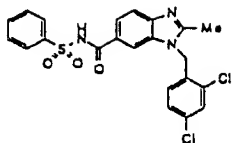
(214)



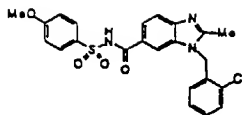
(215)

30/58

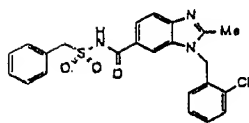
30.



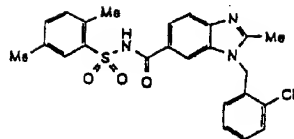
(216)



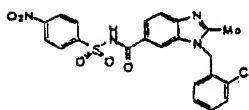
(217)



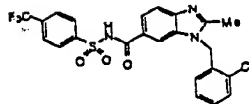
(218)



(219)



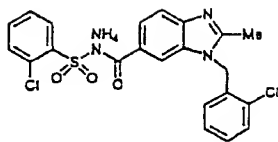
(220)



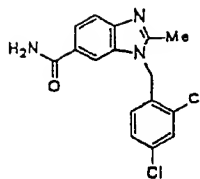
(221)

31 / 58

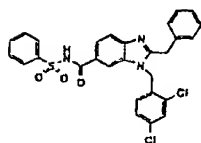
図 31.



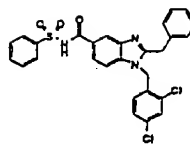
(222)



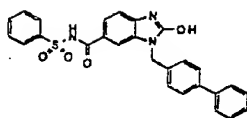
(223)



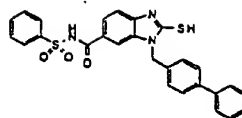
(224)



(225)



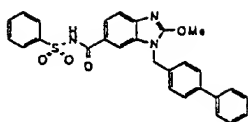
(226)



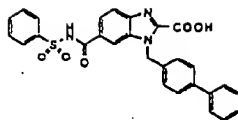
(227)

32 / 58

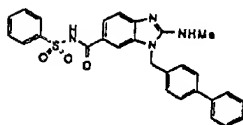
図 3 2.



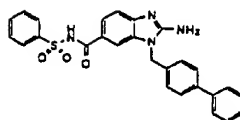
(228)



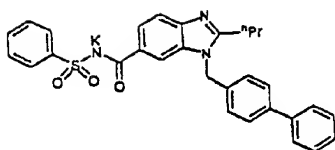
(229)



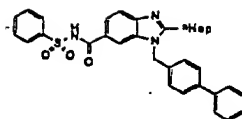
(230)



(231)



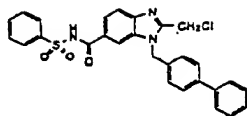
(232)



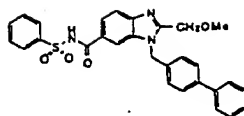
(233)

33/58

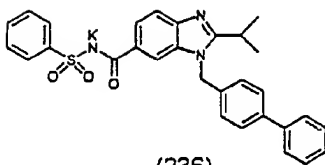
图 33.



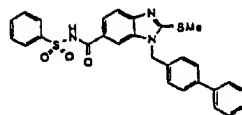
(234)



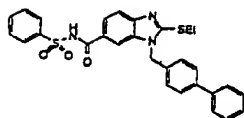
(235)



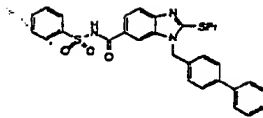
(236)



(237)



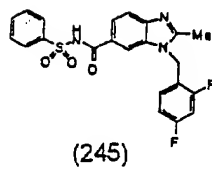
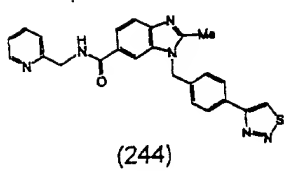
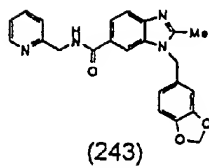
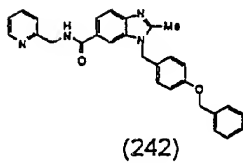
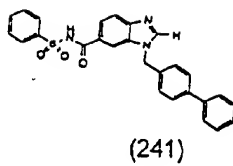
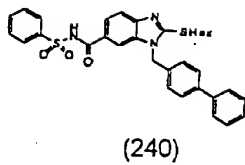
(238)



(239)

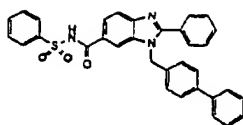
34 / 58

34.

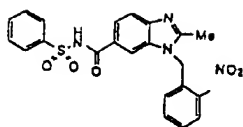


35 / 58

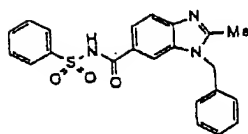
35



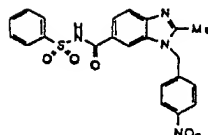
(246)



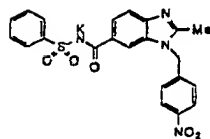
(247)



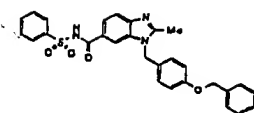
(248)



(249)



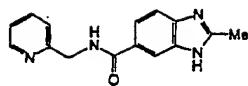
(250)



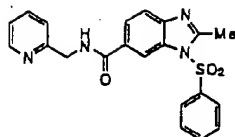
(251)

36/58

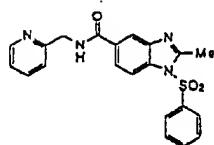
36.



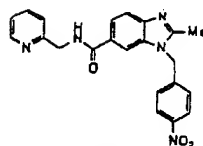
(252)



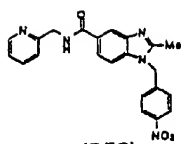
(253)



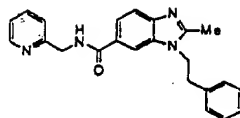
(254)



(255)



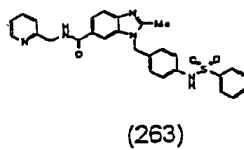
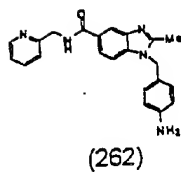
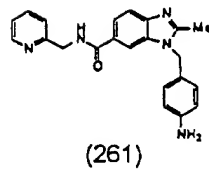
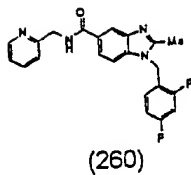
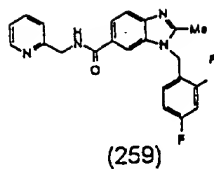
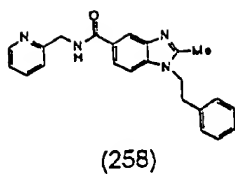
(256)



(257)

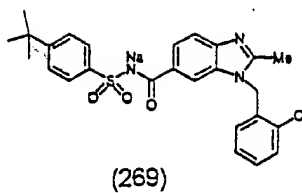
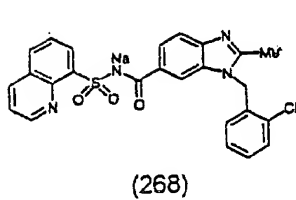
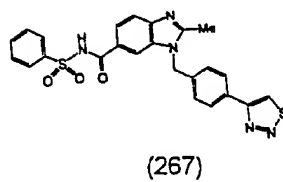
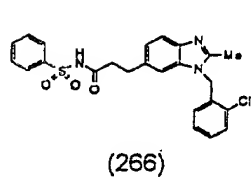
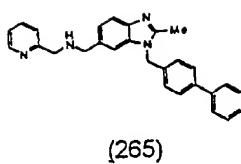
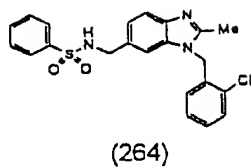
37/58

図 37.



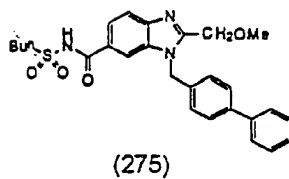
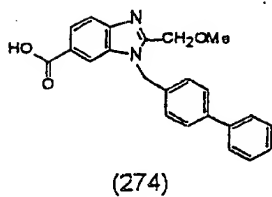
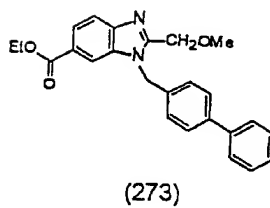
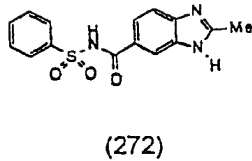
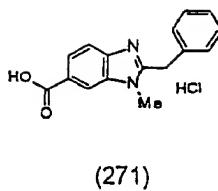
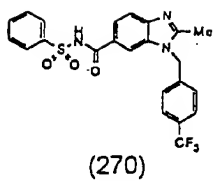
38 / 58

38



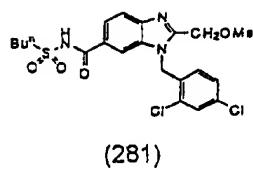
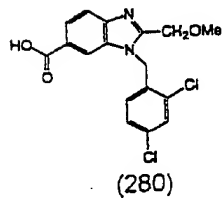
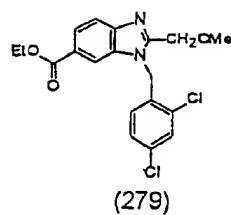
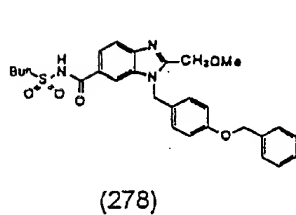
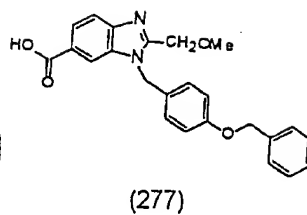
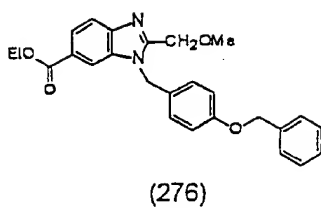
39 / 58

図 39.



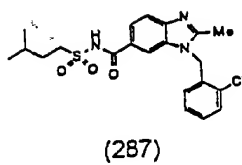
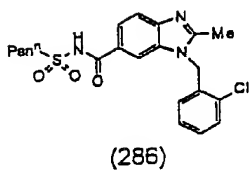
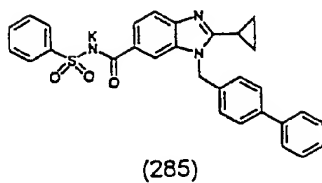
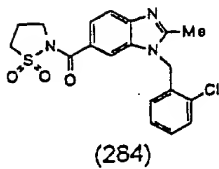
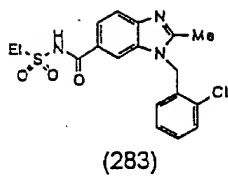
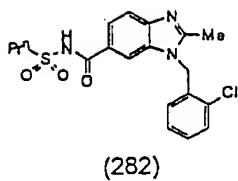
40 / 58

40.



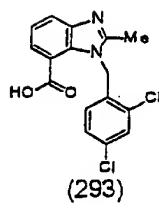
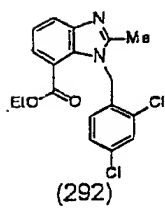
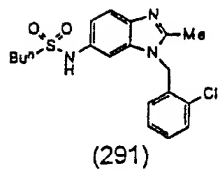
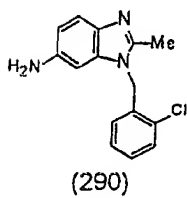
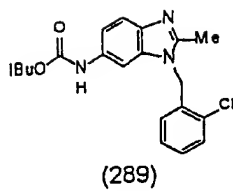
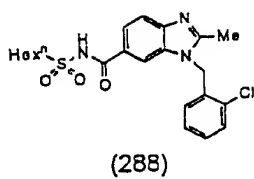
41/58

41.



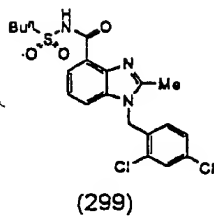
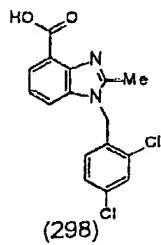
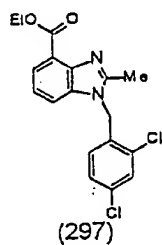
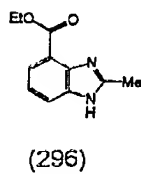
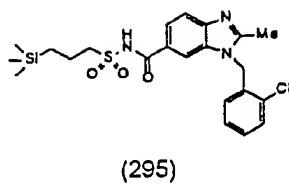
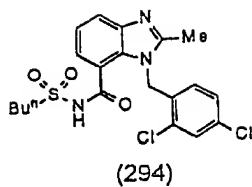
42 / 58

図 42.



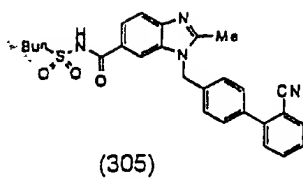
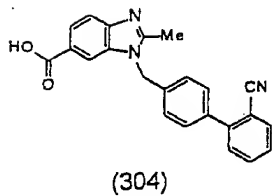
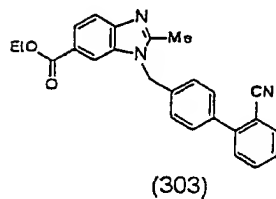
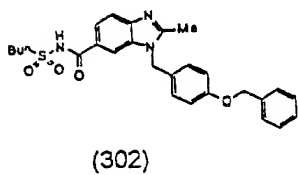
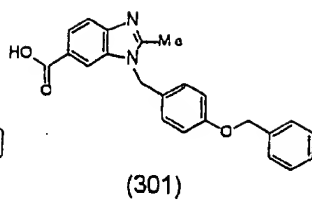
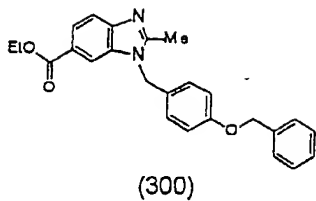
43 / 58

43.



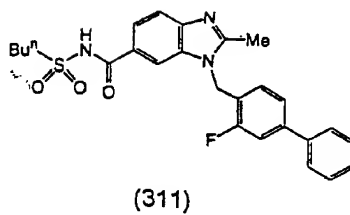
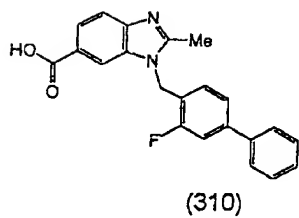
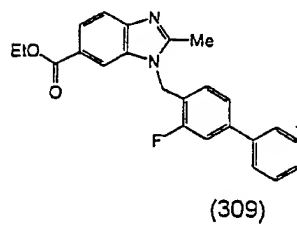
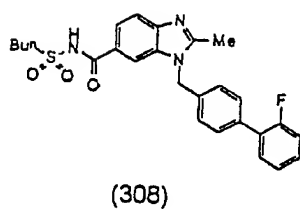
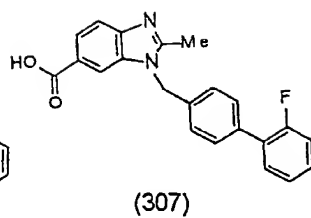
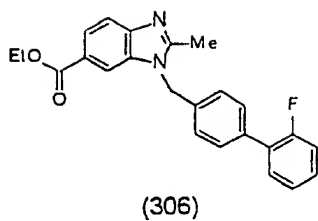
44/58

44



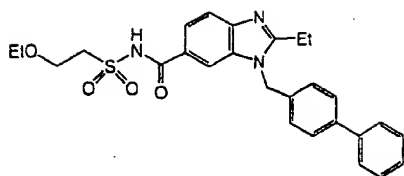
45 / 58

45.

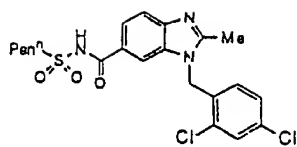


46 / 58

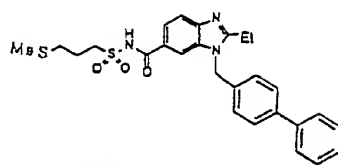
図 4 6



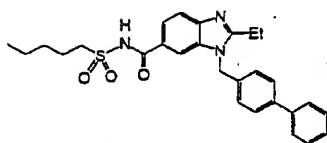
(312)



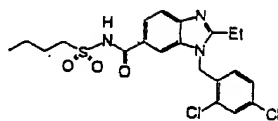
(313)



(314)



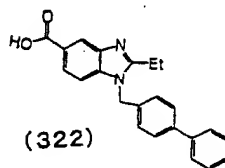
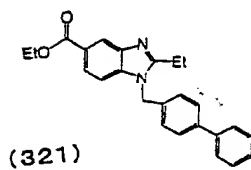
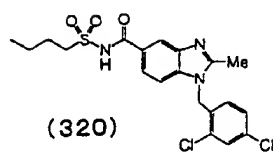
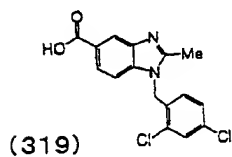
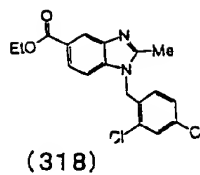
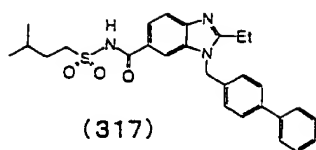
(315)



(316)

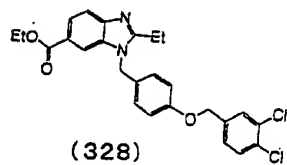
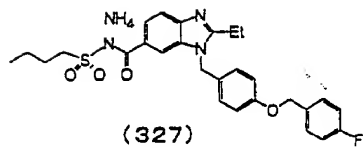
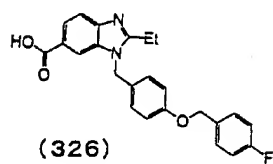
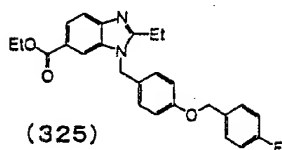
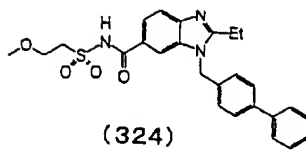
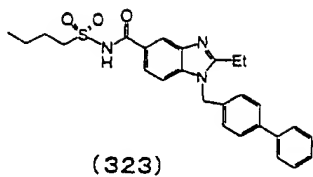
47/58

47



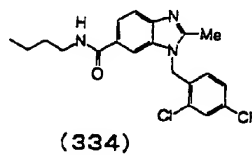
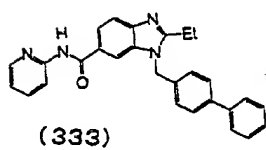
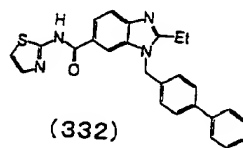
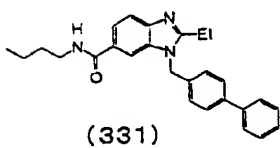
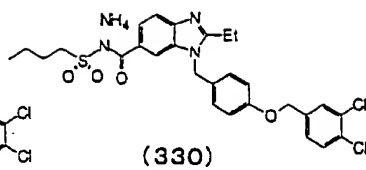
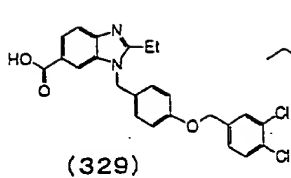
48/58

图 48.



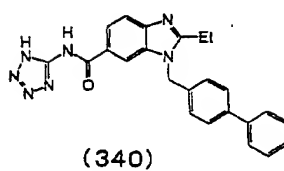
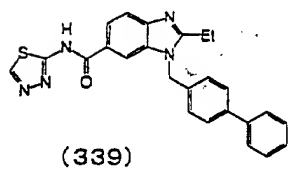
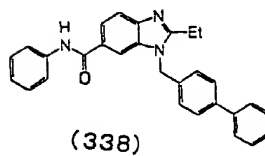
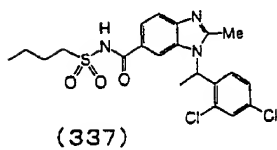
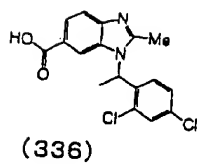
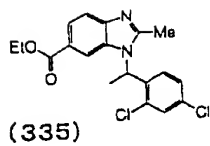
49 / 58

49.



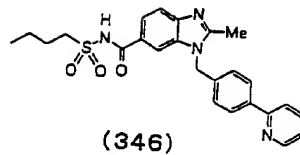
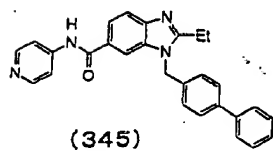
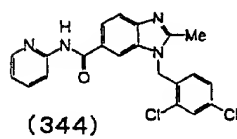
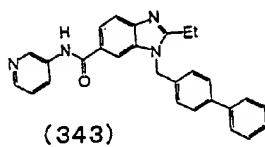
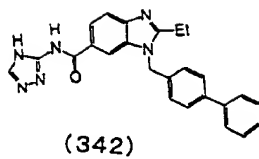
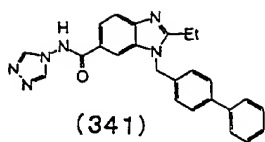
50/58

図 50



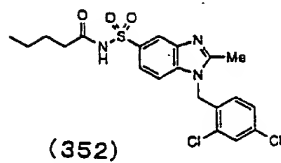
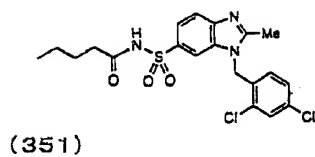
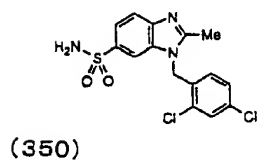
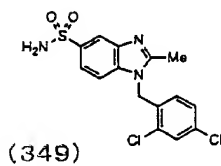
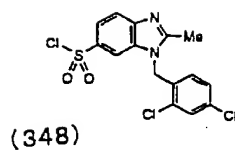
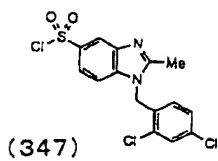
51/58

51



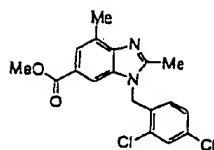
52/58

52

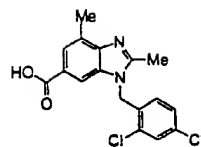


53 / 58

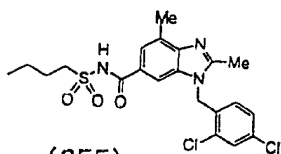
53



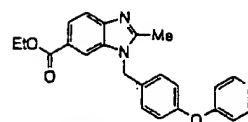
(353)



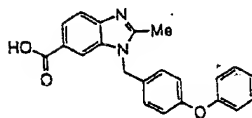
(354)



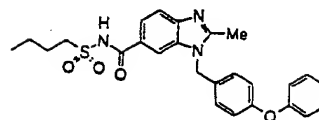
(355)



(356)



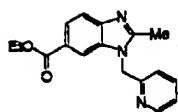
(357)



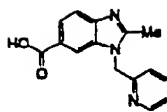
(358)

54/58

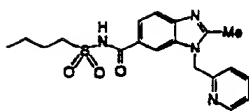
54



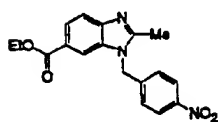
(359)



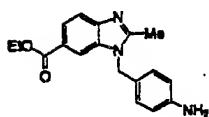
(360)



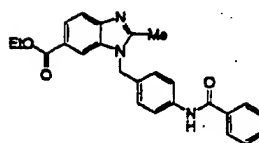
(361)



(362)



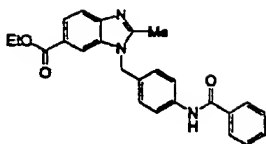
(363)



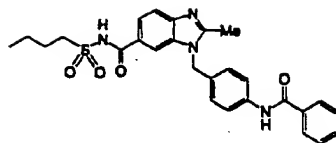
(364)

55/58

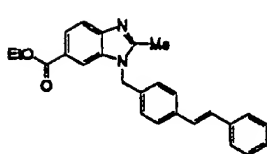
55.



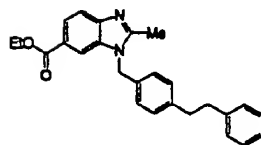
(365)



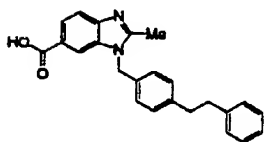
(366)



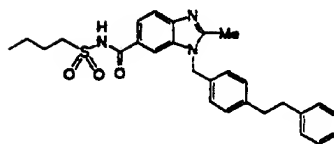
(367)



(368)



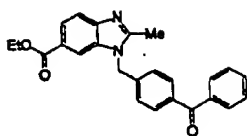
(369)



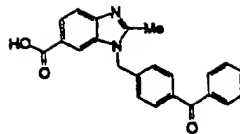
(370)

56/58

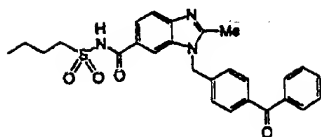
図 56



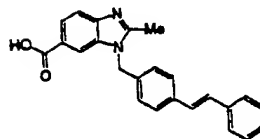
(371)



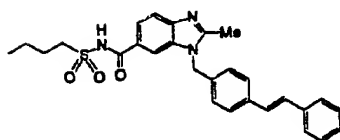
(372)



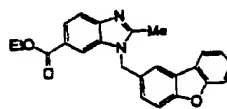
(373)



(374)



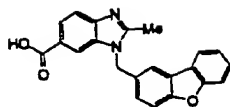
(375)



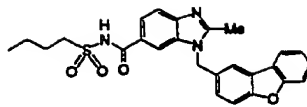
(376)

57 / 58

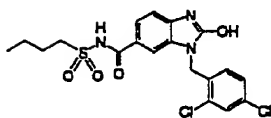
図 57.



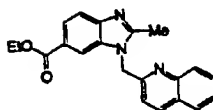
(377)



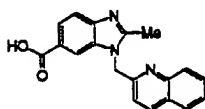
(378)



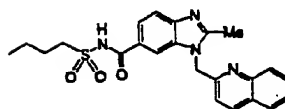
(379)



(380)



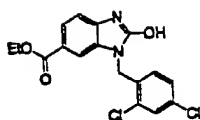
(381)



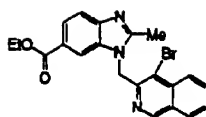
(382)

58 / 58

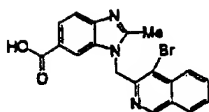
58.



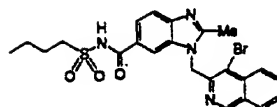
(383)



(384)



(385)



(386)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl.⁶ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl.⁶ C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30, C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 96-16644, A (Pfizer Ltd.), June 6, 1996 (06. 06. 96), Claims 1, 3 (Family: none)	1, 2, 15, 21, 22, 24
X	JP, 5-507469, A (Smith Kline Beecham Corp.), October 28, 1993 (28. 10. 93), Claims 1, 17 to 20; examples 3, 4, 8, 9 & WO, 91-16313, A & EP, 525129, A & US, 5294631, A	1, 2, 15, 18, 20, 24
X	JP, 5-222000, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 31, 1993 (31. 08. 93), Claims 1 to 4; page 2, column 4, lines 15 to 18 (Family: none)	1, 2, 4, 5, 15, 20, 21, 22, 24, 25, 26
X	JP, 51-133267, A (Eli Lilly and Co.), November 18, 1976 (18. 11. 76), Examples 1, 2 & BE, 830719, A	15
X	JP, 3-218362, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),	15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and art in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
April 1, 1997 (01. 04. 97)

Date of mailing of the international search report
April 15, 1997 (15. 04. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	September 25, 1991 (25. 09. 91), Page 6, lower right column; page 7, upper left column; page 8, upper left column, upper right column & EP, 376624, A & US, 4977175, A	
X	JP, 6-179659, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), June 28, 1994 (28. 06. 94), Claim 1; example 1 & EP, 581166, A & US, 5591762, A	15
X	JP, 4-364171, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 16, 1992 (16. 12. 92), Claim 1; page 4, column 5, lines 30 to 35; page 15, column 27; reference examples 14 to 16, 18, 20, 21 & EP, 459136, A & US, 5328919, A	15, 25
X	JP, 53-141287, A (Junssen Pharmaceutica N.V.), December 8, 1978 (08. 12. 78), Page 13, lower right column; example 9 & US, 4179505, A	15, 25
X	M.R. Haque et al., Ambient heterocyclic reactivity: Alkylation of 4-substituted and 2,4-disubstituted benzinidazoles, Aust. J. Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1535, especially p. 1534	17
X	L. Garuti et al., Synthesis and antimycotic activity of some benzyloxyimino compounds, Farmazie, Vol. 42, No. 6 (1987) p. 378-381, compound 17	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 6, 9, 12, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Namely, the inventions of Claims 3, 6, 9, 12 and 23 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03858

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

B. (Continuation) FIELD SEARCHED

C07D417/14 235, C07D417/10 235, A61K31/415, A61K31/44

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30,
C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, C07D417/10 235,
A61K31/415, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D235/08, C07D235/10, C07D235/22, C07D235/24, C07D235/26, C07D235/28, C07D235/30,
C07D401/06 235, C07D401/12 235, C07D405/06 235, C07D417/14 235, C07D417/10 235,
A61K31/415, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 96-16644, A (PFIZER LIMITED) 6. 6月. 1996 (06, 06, 96) 請求の範囲1, 3 (ファミリーなし)	1, 2, 15, 21, 22, 24
X	JP, 5-507469, A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 2 8. 10月. 1993 (28. 10. 93) 請求の範囲1, 17-20, 実施例3, 4, 8, 9 & WO, 91-16313, A & EP, 525129, A & US, 5294631, A	1, 2, 15, 18, 20, 24
X	JP, 5-222000, A (藤沢薬品工業株式会社) 31. 8月. 1993 (31 . 08. 93) 請求項1-4, 第2頁第4欄第15-18行目 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 15, 20, 21 . 22, 24, 25, 26
X	JP, 51-133267, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 18. 1 1月. 1976 (18. 11. 76) 実施例1, 2 & BE, 830719, A	15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって目明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 04. 97

国際調査報告の発送日

15.04.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 9551

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3.6,9,12,23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 3.6,9,12,23 の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の 号
X	JP, 3-218362, A (山之内製薬株式会社) 25. 9月. 1991 (25. 09. 91) 第6頁右下欄、第7頁左上欄、第8頁左上欄及び右上欄 & EP, 376624, A & US, 4977175, A	15
X	JP, 6-179659, A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミツトベシュレンクテル ハフツング) 28. 6月. 1994 (28. 06. 94) 請求項1、実施例1 & EP, 581166, A & US, 5591762, A	15
X	JP, 4-364171, A (武田薬品工業株式会社) 16. 12月. 1992 (16. 12. 92) 請求項1、第4頁第5欄第30-35行目、第15頁第27欄、参考例14-16, 18, 20, 21 & EP, 459136, A & US, 5328919, A	15, 25
X	JP, 53-141287, A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・フェンノートシャップ) 8. 12月. 1978 (08. 12. 78) 第13頁右下欄、実施例9 & US, 4179505, A	15, 25
X	M. R. Haque et al., Ambient heterocyclic reactivity: Alkylation of 4-substituted and 2,4-disubstituted benzinidazoles, Aust. J. Chem., Vol. 47, No. 8 (1994) p. 1523-1535, especially p. 1534	17
X	L. Garuti et al., Synthesis and antimycotic activity of some benzyloxyimino compounds, Pharmazie, Vol. 42, No. 6 (1987) p. 378-381, compound 17	17

Specification

Benzimidazole Derivatives

Technical Field

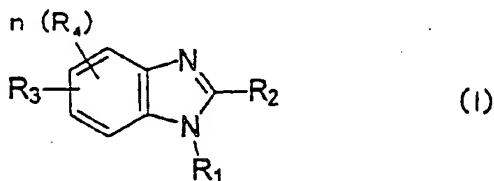
The present invention pertains to new benzimidazole derivatives. In more detail, it pertains to new benzimidazole derivatives having hypoglycemia or PDE5 inhibitory effects, and to pharmaceutically acceptable salts thereof. Furthermore, the present invention relates to pharmaceuticals containing said benzimidazole derivatives or salts thereof as effective constituents.

Disclosure of Invention

The purpose of the present invention is to provide new benzimidazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as pharmaceuticals containing said benzimidazole derivatives or salts thereof as effective constituents, wherein such compounds and pharmaceuticals are used to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiostis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic

cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

The inventors have provided the pharmaceuticals, which are expressed by the following formulas (I) ~ (IV) and (VIII) ~ (XIV), to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiostis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, post-PCTA restenosis and so forth.



In the formula (I), R_1 is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with one or two aryl groups or heterocyclic groups

which may be substituted with a substituent(s) selected from a group comprising

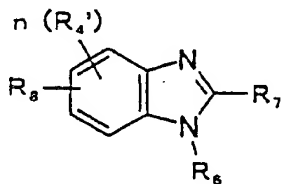
a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyloxy group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group.

R_2 is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxy group(s), a cyano group(s), a chlorocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s).

R_3 is a carboxy group, an esterified carboxy group, an amidized carboxy group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group. Said amino group and said amido group may be substituted with an acyl group(s) or a sulfonyl group(s). A halogen atom(s), an amino group(s) or an acylamino group(s) is(are) bonded to said sulfonyl group(s). Moreover, R_3 may be bonded to the main rings through a lower alkylene group or a lower alkenylene group.

R_4 is a neutral substituent.

The symbol n is an integer of 0 ~ 3.



(II)

In the formula (II), R_6 is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl

group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyl group, and a heterocyclic group.

R₇ is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

R₈ is a carbamoyl group. Said carbamoyl group may be substituted with an aryl group which may be substituted, or a lower alkyl group which may be substituted with a heterocyclic group(s) which may be substituted, an aryl group, a heterocyclic group, and

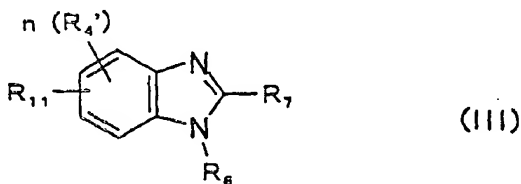


wherein in the formula (IIa), R₉ is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a hydroxy-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group, whereas said aryl group may be substituted with a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group.

Moreover, R₈ may be bonded to the main rings through a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R₄' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of 0 ~ 3.



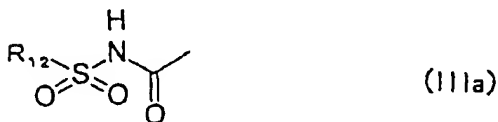
In the formula (III), R₆ is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-

alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyl group, and a heterocyclic group.

R₇ is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

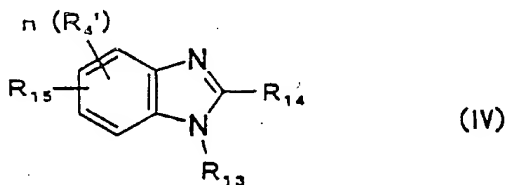
R₁₁ is a substituent expressed by the following formula.



(In the formula (IIIa), R₁₂ is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a hydroxy-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxy group(s), or a nitro group(s).) R₁₁ may be bonded to the main rings through a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R₄' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of 0 ~ 3.



In the formula (IV), R₁₃ is an aryl-lower-alkyl group which may be substituted with one or two halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, lower alkoxy groups, nitro groups, amino groups, cyano groups, aryl groups, haloaryl groups, cyanoaryl groups, aryl-lower-alkyl groups, arylsulfonyl-lower-alkyl groups, arylsulfonylamino groups, or heterocyclic groups.

R₁₄ is a lower alkyl group.

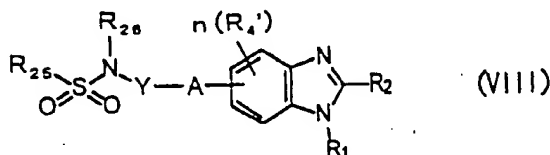
R₁₅ is a substituent expressed by the following formula.



(In the formula (IVa), R_{16} is a lower alkyl group or an aryl group.)

$R_{4'}$ is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of 0 ~ 3.



In the formula (VIII), R_1 is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with

one or two aryl groups or heterocyclic groups,

which may be substituted with substituents selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyl group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonylamino group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group.

R_2 is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a hydroxy-lower-alkyl group, a lower alkoxyl group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group. Said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxyl group(s), a cyano group(s), a halocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s).

R₂₅ is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a lower cycloalkyl group, a halo-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower-alkyl group, or a hydroxy-lower-alkyl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxy group(s), or a nitro group(s).

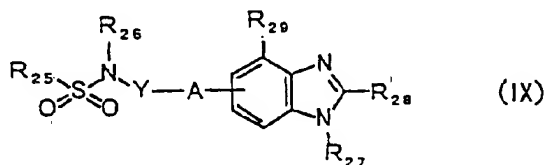
R₂₆ is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When said R₂₅ and R₂₆ are lower alkyl groups, they can bond together and form a ring.

Y is a carbonyl group or a lower alkylene group.

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R₄' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens.

The symbol n is an integer of 0 ~ 3.



In the formula (IX), R₂₇ is a hydrogen atom, an alkyl group with seven or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, arylsulfonyl group, aryl-lower-alkyl group, heterocycle-lower-alkyl group, or haloheterocycle-lower-alkyl group. The aromatic ring of said aryl-lower-alkyl group may be substituted with one or two halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, cyanoaryl groups, amino groups, lower alkoxy groups, nitro groups, cyano groups, aryl groups, haloaryl groups, arylsulfonyl-lower-alkyl groups, arylsulfonylamino groups, aryl-lower-alkyloxy groups, aryl-lower-alkyl groups, heterocyclic groups, aryloxy groups, arylcarbonyl groups, arylcarbonylamino groups, or aryl-lower-alkyloxy groups which are substituted with one or two halogen atoms.

R₂₈ is a hydrogen atom, an alkyl group with seven or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a hydroxy group, a mercapto group, an amino group, or a carboxy group.

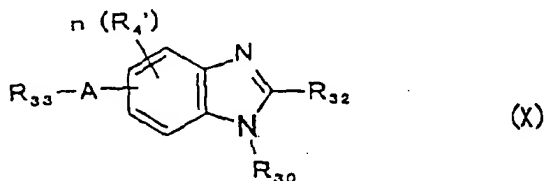
R₂₅ is an alkyl group with eight or less carbon atoms, a halo-lower-alkyl group, a tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkylthio-lower-alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower-alkyl group, or a hydroxy-lower-alkyl group. Said aryl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkyl group(s), a halo-lower-alkyl group(s), a lower alkoxy group(s), or a nitro group(s).

R₂₆ is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When said R₂₅ and R₂₆ are lower alkyl groups, they can bond together and form a ring.

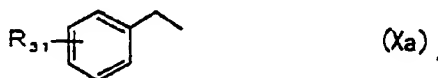
Y is a carbonyl group or a lower alkylene group.

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R₂₉ is a hydrogen atom or a lower alkyl group.



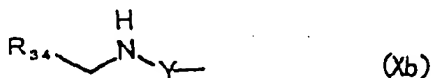
In the formula (X), R₃₀ is a hydrogen atom, an aryl-lower-alkyl, an arylsulfonyl-lower-alkyl group expressed by a formula,



which may be substituted (wherein in the formula (Xa), R₃₁ is a hydrogen atom, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower-alkyloxy group, an aryl-lower-alkyl group, a heterocyclic group, or an aryloxy group), an aryl-lower-alkyloxy group which may be substituted with one or two halogen atoms, an arylsulfonyl group, a heterocycle-lower-alkyl group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, or a lower alkylendioxyaryl group. The alkyl section of said aryl-lower-alkyl group may be further substituted with a lower alkyl.

R₃₂ is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkoxy-lower-alkyl group, or a heterocycle-lower-alkyl group.

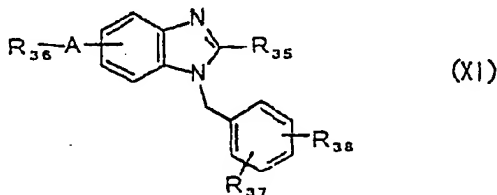
R₃₃ is a carboxy group, a lower-alkoxycarbonyl group, a (2-cyanoaryl) oxycarbonyl group, or a substituent expressed by the following formula.



(In the formula (Xb), Y is a carbonyl group or a lower alkylene group. R₃₄ is an aryl group which may be substituted, a lower alkyl group which may be substituted with a heterocyclic group, an aryl group, or a heterocyclic group.)

The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.

R₄' is a hydrocarbon group which may be substituted with halogens. R₄' includes an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, or one of the preceding materials which is substituted with halogen atoms. R₄' may be saturated or unsaturated. R₄' may be of either a chain form or a ring form. It may be branched in some cases. When R₄' is substituted with halogen atoms, the halogen atoms may be any halogens. The number of halogen atoms is not restricted. The symbol n is an integer 0 ~ 3. Therefore, one, two or three (R₄')s may be bonded or no R₄' may be bonded. R₄' could be bonded at an ortho, meta, or para position in relation to the other substituent. When R₃₀ is a hydrogen atom, n is zero, in other words, no R₄' is bonded.

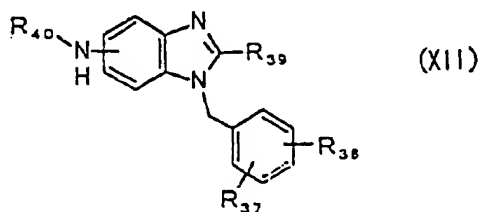


In the formula (XI), R_{35} is a hydrogen atom, an aryl group, a lower-alkoxy-lower-alkyl group, a lower alkyl group, or an aryl-lower-alkyl group.

R_{36} is a carboxy group, a lower alkoxycarbonyl group, a heterocycle-lower-alkylamino group, or a heterocycle-lower-alkylcarbamoyl group.

R_{37} and R_{38} are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

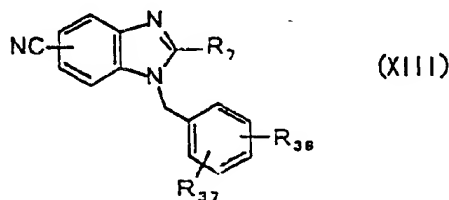
The symbol A represents a single bond, a lower alkylene group, or a lower alkenylene group. When R_{35} is a lower alkyl group, A is a lower alkylene group, or a lower alkenylene group.



In the formula (XII), R_{37} and R_{38} are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

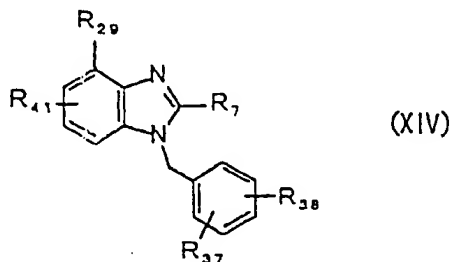
R_{39} is a lower alkyl group.

R_{40} is a hydrogen atom, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkanoyl, a lower alkanesulfonyl group or a carbamoyl group.



In the formula (XIII), R_{37} and R_{38} are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

R_7 is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.



In the formula (XIV), R_{37} and R_{38} are a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, or an aryl-lower-alkyloxy group, respectively.

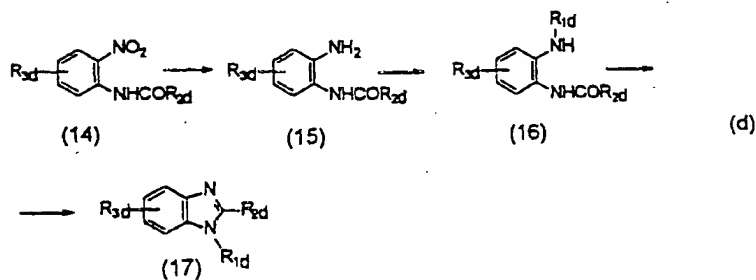
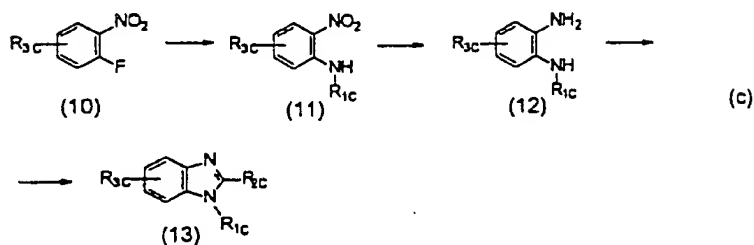
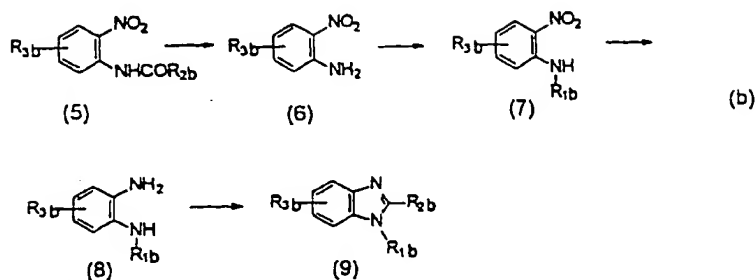
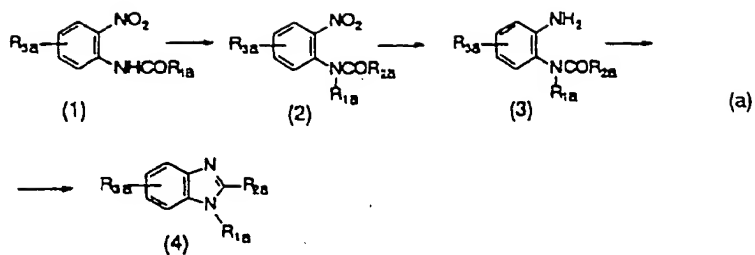
R_7 is a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

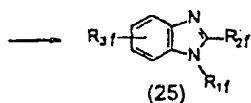
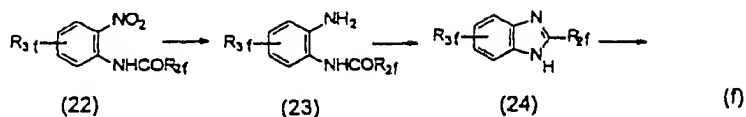
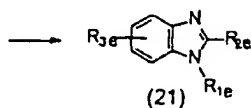
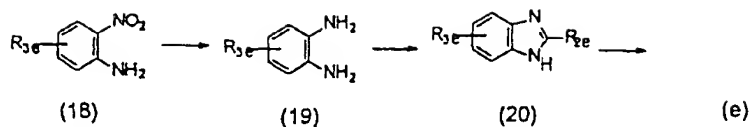
R_{41} is a 2-pyridylcarbonyl group, a 2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl group, an N-methyl-N-(2-pyridylmethyl) carbamoyl group, a homopiperidinocarbonyl group, a [2-(N-oxo)-pyridylmethyl] carbamoyl group, a 4-(dimethylamino) benzylcarbonyl group, a piperonylcarbonyl group, an N-methyl-N-(2-pyridyl) carbamoyl group, a thiomorpholinocarbonyl group, a halosulfonyl group, an aminosulfonyl group, an acylaminosulfonyl group, a lower alkoxy carbonyl group, or a carboxy group.

R_{29} is a hydrogen atom or a lower alkyl group. When R_{41} is a lower alkylcarbonyl group or a carboxy group, R_{29} is a lower alkyl group.

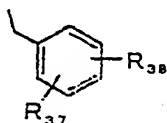
Moreover, the present invention provides the new benzimidazole derivatives, which are expressed by the formulas (VIII) ~ (XIV), and salts thereof.

The benzimidazole derivatives provided by the present invention are produced through the reaction formulas (a) ~ (f), shown hereafter.

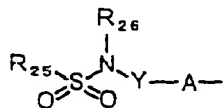




$\text{R}_{1a} \sim \text{R}_{1f}$ in the reaction formulas are chosen from the previously-mentioned $\text{R}_1, \text{R}_6, \text{R}_{13}, \text{R}_{17}, \text{R}_{22}, \text{R}_{23}, \text{R}_{27}, \text{R}_{30}$ or a substituted benzyl group expressed by the next formula.

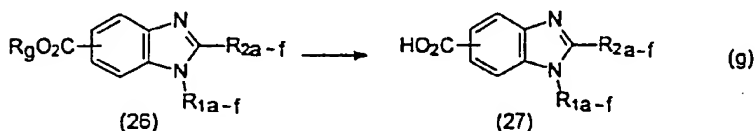


(In the formula, R_{37} and R_{38} represent the same groups as previously-explained, respectively.) $\text{R}_{2a} \sim \text{R}_{2f}$ are chosen from the previously-mentioned $\text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_{14}, \text{R}_{18}, \text{R}_{28}, \text{R}_{32}, \text{R}_{35}$, or R_{39} . The substituents $\text{R}_{3a} \sim \text{R}_{3f}$ are chosen from the substituents expressed by the formula,

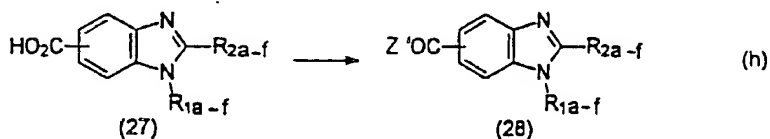


wherein in the formula, $\text{R}_{25}, \text{R}_{26}, \text{Y}$ and A represent the same groups as previously-explained, respectively, or previously-mentioned $\text{R}_3, \text{R}_8, \text{R}_{11}, \text{R}_{15}, \text{R}_{19}, \text{R}_{24}, \text{AR}_{33}, \text{AR}_{36}, \text{NHR}_{40}, \text{CN}$, or R_{41} . Moreover, substituents which define $\text{R}_{3a} \sim \text{R}_{3f}$ can be interchanged. For example, as illustrated

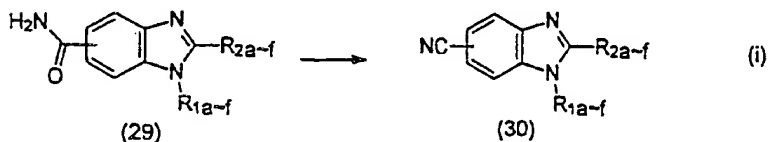
in the reaction formulas (g) and (h), an ester compound (26) can be altered to an acid compound (27) or an acid halide compound (28). By reacting with an amine or a sulfonamide, a desired benzimidazole may be produced. Or, derivatives can be obtained as illustrated in the reaction formula (i), (j), (k), (l), (m), or (n). These alterations of $R_{3a} \sim R_{3f}$ can be performed using any process shown in the reaction formulas (a) ~ (f). A process is chosen based on the stability of $R_{1a} \sim R_{1f}$ and $R_{2a} \sim R_{2f}$, or the ease of isolation.



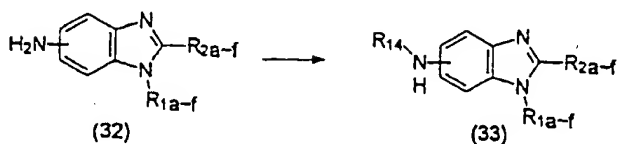
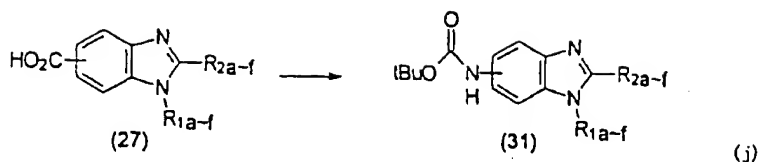
(In the reaction formula, R_g represents a lower alkyl group, and R_{1a-f} and R_{2a-f} represent the same as previously described.)



(In the formula, Z' represents a chlorine atom, or a bromide atom, and R_{1a-f} and R_{2a-f} represent the same as previously described.)



(In the formula, R_{1a-f} and R_{2a-f} represent the same as the previously described.)



(In the formula, R_{1a-f} and R_{2a-f} represent the same as previously described.)

In the reaction formula (a), a compound of the formula (1) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by R_{1a}Z (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (2). A compound of the formula (2) can be altered to a compound of the formula (3) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen⁺ environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. In many cases when the method (1) is used, a compound of the formula (3) is reduced within the reaction system to directly produce a compound of the formula (4). Some compounds may partially produce a compound of the formula (4) under any condition in the methods (1) through (4). A compound of the formula (4) is produced from a compound of the formula (3) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid.

In the reaction formula (b), a compound of the formula (5) undergoes a hydrolysis or solvolysis with a base such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an

inorganic acid and produces a compound expressed by the formula (6). A compound of the formula (6) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydride, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by $R_{1b}Z$ (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (7). A compound of the formula (7) can be altered to a compound of the formula (8) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (9) is produced from a compound of the formula (8) and a corresponding carboxylic acid, acid chloride, acid bromide, or acid anhydride.

In the reaction formula (c), a compound of the formula (11) is produced from a compound of the formula (10) and a compound expressed by $R_{1c}NH_2$. The alteration of a compound of the formula (11) to a compound of the formula (13) is the same as that of a compound of the formula (7) to a compound of the formula (9) in the reaction formula (b).

In the reaction formula (d), a compound of the formula (14) can be altered to a compound of the formula (15) by a method such as (1) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, and (2) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (15) is processed with a base such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and with a compound expressed by $R_{1d}Z$ (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (2). A compound of the formula (17) is produced from a compound of the formula (16) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid.

In the reaction formula (e), a compound of the formula (18) can be altered to a compound of the formula (19) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium,

platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. A compound of the formula (20) is produced from a compound of the formula (19) and a corresponding carboxylic acid, acid anhydride, acid chloride, or acid bromide. A compound of the formula (20) is processed with a base such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, or potassium hydroxide, and is processed with a compound expressed by R_1Z (Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.) in order to produce a compound of the formula (21).

These methods usually produce a compound of the formula (21) having R_{3e} at mixed substitution positions of the fifth and sixth or of the fourth and seventh. The materials can be purified by a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography.

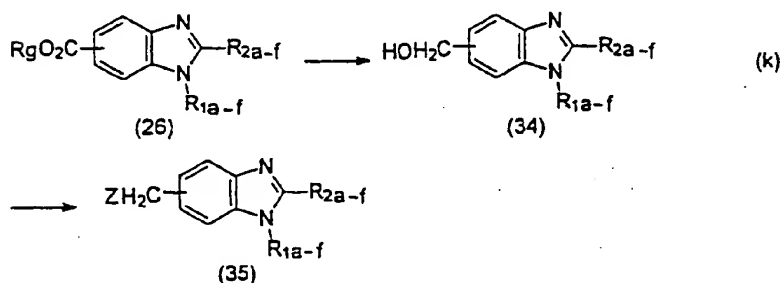
In the reaction formula (f), a compound of the formula (22) can be altered to a compound of the formula (23) by a method such as (1) reducing it with reduced iron or zinc under an acidic condition, (2) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a hydrogen environment, (3) reducing it with a transition metal catalyst primarily exemplified by palladium, platinum, ruthenium, and nickel under a presence of formic acid, and (4) reducing it with sodium hydrosulfite. In many cases when the method (1) is used, a compound of the formula (23) forms a ring within the reaction system to directly produce a compound of the formula (24). Some compounds may partially produce a compound of the formula (24) under any condition in the methods (1) through (4). A compound of the formula (24) is produced from a compound of the formula (23) with a carboxylic acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, sulfonic acid, or an inorganic acid. A compound of the formula (24) can be altered to a benzimidazole compound by using the alteration method from the formula (20) to the formula (21) in the reaction formula (e). These methods usually produce a compound of the formula (25) having R_{3f} at mixed substitution positions of the fifth and sixth or of the fourth and seventh. The materials can be purified by a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography.

In the reaction formula (g), a compound of the formula (26) undergoes a hydrolysis with a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, and produces a compound of the formula (27). A compound of the formula (27) is processed with carbonyldiimidazole and then is processed with an amine or a sulfonamide under a presence of a base to further produce benzimidazole derivatives.

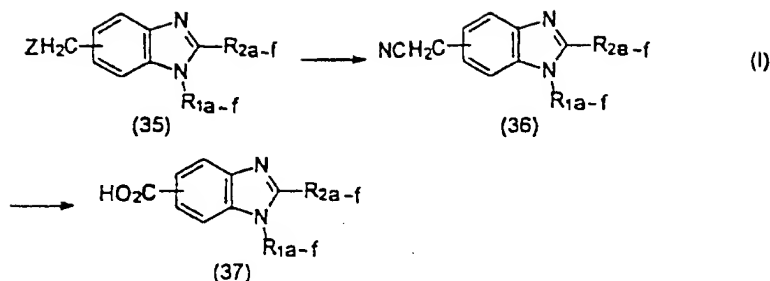
In the reaction formula (h), a compound of the formula (27) can be altered to an acid halide expressed by the formula (28) by thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, or phosphorus oxychloride. Benzimidazole derivatives can be further produced by reacting a compound of the formula (28) with an amine or a sulfonamide.

In the reaction formula (i), a compound of the formula (29) can be processed with titanium tetrachloride to produce a compound of the formula (30).

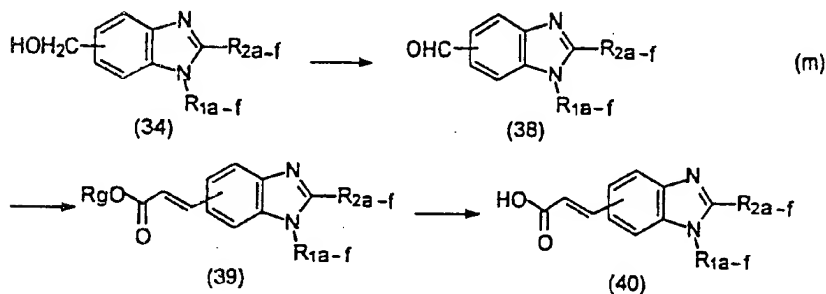
In the reaction formula (j), a compound of the formula (27) can be processed with an azide, primarily exemplified by diphenylphosphorylazide, under a presence of an alcohol, primarily exemplified by t-butanol, to produce a compound of the formula (31). When a compound of the formula (31) is decomposed with an acid, a compound of the formula (32) is produced. A compound of the formula (33) is produced from a compound of the formula (32) and a compound expressed by $R_{40}Z$, wherein Z represents a chlorine atom or a bromine atom.



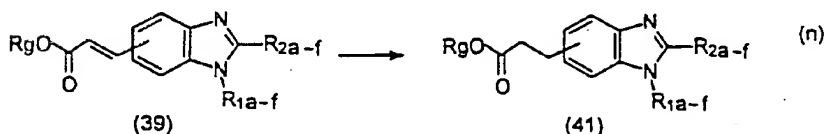
(In the reaction formula, R_g , R_{1a-f} and R_{2a-f} represent the same as previously described. Z represents a chlorine atom, a bromine atom, toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.)



(In the reaction formula, R_{1a-f} , R_{2a-f} and Z represent the same as previously described.)



(In the reaction formula, R_{1a-f} , R_{2a-f} and Z represent the same as previously described.)



(In the reaction formula, R_{1a-f} , R_{2a-f} and Z represent the same as previously described.)

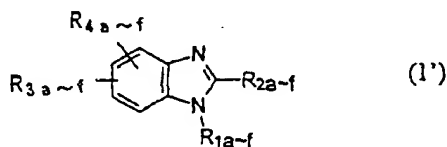
In the reaction formula (k), a compound of the formula (26) can be altered by reduction to a compound of the formula (34). Furthermore, a compound of the formula (34) can be altered to a compound of the formula (35) by thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, methanesulfonyl chloride, or toluenesulfonyl chloride.

In the reaction formula (l), a compound of the formula (36) can be produced by processing a compound of the formula (35) with sodium cyanide, or potassium cyanide. A hydrolysis of this material with lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide will produce a carboxylic acid of the formula (37).

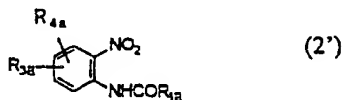
In the reaction formula (m), a compound of the formula (38) is obtained by oxidizing a compound of the formula (34), and a compound of the formula (38) is processed with an alkyl-(triphenylphosphoranilidene) acetate so that a compound of the formula (39) is obtained. A hydrolysis of this material with lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide will produce a carboxylic acid of the formula (40). A reaction of a compound of the formula (35), (37) or (40) with an amine or a sulfonylamide will further produce other benzimidazole compounds.

In the reaction formula (n), a reduction of a compound of the formula (39) by a palladium, platinum, ruthenium, or nickel transition metal catalyst under a hydrogen environment or under a presence of formic acid will produce a compound of the formula (41).

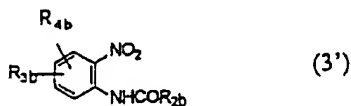
A compound expressed by



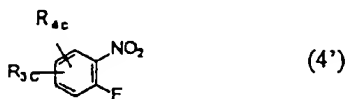
(wherein, in the reaction formula, R_{1a-f} , R_{2a-f} and R_{3a-f} represent the same as previously described, and R_{4a-f} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .) can be obtained using



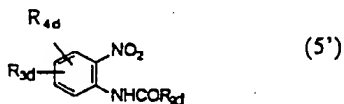
(wherein, in the reaction formula, R_{1a} , R_{2a} and R_{3a} represent the same as previously described, and R_{4a} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .)



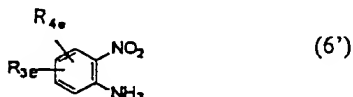
(wherein, in the reaction formula, R_{1b} , R_{2b} and R_{3b} represent the same as previously described, and R_{4b} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .)



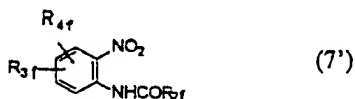
(wherein, in the reaction formula, R_{1c} , R_{2c} and R_{3c} represent the same as previously described, and R_{4c} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .)



(wherein, in the reaction formula, R_{1d} , R_{2d} and R_{3d} represent the same as previously described, and R_{4d} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .)



(wherein, in the reaction formula, R_{1e} , R_{2e} and R_{3e} represent the same as previously described, and R_{4e} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .) and



(wherein, in the reaction formula, R_{1f} , R_{2f} and R_{3f} represent the same as previously described, and R_{4f} is selected among the previously described R_4 , R_4' , and R_{29} .) as a source material for the reaction formulas (a) ~ (f), respectively.

Each intermediate of the above reactions can be also utilized by purifying it as necessary through a purification method used for ordinary synthesis. In other words, a means such as recrystallization, column chromatography, thin film chromatography, or high speed liquid chromatography can be used. The compounds of the present invention, which are the final products of the reactions, can be purified as necessary through an ordinary organic compound — purification method. In other words, a means such as recrystallization, column chromatography,

thin film chromatography, or high speed liquid chromatography can be used. Identification of compounds is performed by a method such as NMR spectrum analysis, mass spectrum analysis, IR spectrum analysis, elemental analysis, or melting point measurement.

The descriptions heretofore and hereafter in the present specification explain preferred examples and details of the various definitions included within the present invention.

The word, lower, means a number of carbon atoms for 1 ~ 6, unless otherwise specified. Examples of lower alkyl groups include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-dimethylbutyl group, and 1-ethyl-1-methylpropyl group. Preferably, they shall have 1 ~ 3 carbon atoms.

Alkyl groups with seven or less carbon atoms include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 3-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-dimethylbutyl group, 1-ethyl-1-methylpropyl group, n-heptyl group, 1-methylhexyl group, 2-methylhexyl group, 3-methylhexyl group, 4-methylhexyl group, 5-methylhexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1,1-dimethylpentyl group, 2,2-dimethylpentyl group, 3,3-dimethylpentyl group, 4,4-dimethylpentyl group, and 1-propylbutyl group.

Alkyl groups with eight or less carbon atoms include straight-chain and branched alkyl groups, such as methyl group, ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl group, i-butyl group, sec-butyl group, t-butyl group, n-pentyl group, i-pentyl group, sec-pentyl group, t-pentyl group, 2-methylbutyl group, n-hexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1-ethylpentyl group, 2-ethylbutyl group, 3-ethylbutyl group, 1,1-dimethylbutyl group, 2,2-dimethylbutyl group, 3,3-dimethylbutyl group, 1-ethyl-1-methylpropyl group, n-heptyl group, 1-methylhexyl group, 2-methylhexyl group, 3-methylhexyl group, 4-methylhexyl group, 5-methylhexyl group, 1-methylpentyl group, 2-methylpentyl group, 3-methylpentyl group, 4-methylpentyl group, 1,1-dimethylpentyl group, 2,2-dimethylpentyl group, 3,3-dimethylpentyl group, 4,4-dimethylpentyl group, 1-propylbutyl group, n-octyl group,

1-methylheptyl group, 2-methylheptyl group, 3-methylheptyl group, 4-methylheptyl group, 5-methylheptyl group, 6-methylheptyl group, 1-ethylhexyl group, 2-ethylhexyl group, 3-ethylhexyl group, 4-ethylhexyl group, 5-ethylhexyl group, 1,1-dimethylhexyl group, 2,2-dimethylhexyl group, 3,3-dimethylhexyl group, 4,4-dimethylhexyl group, 5,5-dimethylhexyl group, 1-dimethylhexyl group, and 2-dimethylhexyl group. Preferably, they shall have 3 ~ 6 carbon atoms.

Lower alkylenes are alkylenes having six or less carbon atoms, such as methylene, ethylene, propylene, pentylene and hexylene. Preferably, they shall have 1 ~ 3 carbon atoms. Lower alkenylenes are alkenylenes having six or less carbon atoms, such as ethenylene, 1-propenylene, 2-propenylene, 1-butenylene, 2-butenylene, 3-butenylene, 1-pentenylene, 2-pentenylene, 3-pentenylene, 4-pentenylene, 1-hexenylene, 2-hexenylene, 3-hexenylene, 4-hexenylene, and 5-hexenylene. Preferably, they shall have 2 ~ 3 carbon atoms.

Halogen atoms are fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms and iodine atoms. Preferred halogen atoms are fluorine atoms, chlorine atoms, and bromine atoms.

Halo-lower-alkyls are straight-chain or branched alkyl groups substituted with fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms or iodine atoms and having eight or less carbon atoms. Preferably, they shall be straight-chain or branched alkyl groups substituted with fluorine atoms, chlorine atoms, or bromine atoms and having eight or less carbon atoms. More preferably, they shall be straight-chain or branched alkyl groups having 1 ~ 3 carbon atoms. Examples include fluoromethyl group, difluoromethyl group, trifluoromethyl group, chloromethyl group, dichloromethyl group, trichloromethyl group, bromomethyl group, dibromomethyl group, tribromomethyl group, 1-fluoroethyl group, 1-chloroethyl group, 1-bromoethyl group, 2-fluoroethyl group, 2-chloroethyl group, 2-bromoethyl group, 1,2-difluoroethyl group, 1,2-dichloroethyl group, 1,2-dibromoethyl group, 2,2,2-trifluoroethyl group, heptafluoroethyl group, 1-fluoropropyl group, 1-chloropropyl group, 1-bromopropyl group, 2-fluoropropyl group, 2-chloropropyl group, 2-bromopropyl group, 3-fluoropropyl group, 3-chloropropyl group, 3-bromopropyl group, 1,2-difluoropropyl group, 1,2-dichloropropyl group, 1,2-dibromopropyl group, 2,3-difluoropropyl group, 2,3-dichloropropyl group, 2,3-dibromopropyl group, 3,3,3-trifluoropropyl group, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl group, 2-fluorobutyl group, 2-chlorobutyl group, 2-bromobutyl group, 4-fluorobutyl group, 4-chlorobutyl group, 4-bromobutyl group, 4,4,4-trifluorobutyl group, 2,2,3,3,4,4,4-pentafluorobutyl group, perfluorobutyl group, 2-fluoropentyl group, 2-chloropentyl group, 2-bromopentyl group, 5-fluoropentyl group, 5-chloropentyl group, 5-bromopentyl group, perfluoropentyl group, 2-fluorohexyl group, 2-

chlorohexyl group, 2-bromohexyl group, 6-fluorohexyl group, 6-chlorohexyl group, 6-bromohexyl group, perfluorohexyl group, 2-fluoroheptyl group, 2-chloroheptyl group, 2-bromoheptyl group, 7-fluoroheptyl group, 7-chloroheptyl group, 7-bromoheptyl group, and perfluoroheptyl group.

Lower alkoxy groups are straight-chain or branched alkyloxy group having six or less carbon atoms. Examples include methoxy group, ethoxy group, n-propyloxy group, i-propyloxy group, n-butyloxy group, i-butyloxy group, sec-butyloxy group, t-butyloxy group, n-pentyloxy group, i-pentyloxy group, sec-pentyloxy group, t-pentyloxy group, 2-methylbutyloxy group, n-hexyloxy group, i-hexyloxy group, t-hexyloxy group, sec-hexyloxy group, 2-methylpentyloxy group, 3-methylpentyloxy group, 1-ethylbutyloxy group, 2-ethylbutyloxy group, 1,1-dimethylbutyloxy group, 2,2-dimethylbutyloxy group, 3,3-dimethylbutyloxy group, and 1-ethyl-1-methylpropyloxy group. Preferable examples are methoxy group, ethoxy group, n-propyloxy group, i-propyloxy group, n-butyloxy group, i-butyloxy group, sec-butyloxy group, and t-butyloxy group. Preferably, they shall have 1 ~ 3 carbon atoms.

Lower cycloalkyls are cycloalkyl groups having 3 ~ 7 carbon atoms. Preferable examples include cyclopropyl group, cyclobutyl group, cyclopentyl group, cyclohexyl group, and cycloheptyl group. More preferable examples are those groups having 1 ~ 4 carbon atoms, such as cyclopropyl group, and cyclobutyl group.

In lower-alkoxy-lower-alkyl groups, a straight-chain or branched alkyl group having eight or less carbon atoms is substituted with a straight-chain or branched alkyloxy group having eight or less carbon atoms. Examples are methoxymethyl group, methoxyethyl group, methoxypropyl group, methoxybutyl group, methoxypentyl group, methoxyhexyl group, methoxyheptyl group, methoxyoctyl group, ethoxymethyl group, ethoxyethyl group, ethoxypropyl group, ethoxybutyl group, ethoxypentyl group, ethoxyhexyl group, ethoxyheptyl group, ethoxyoctyl group, propyloxymethyl group, propyloxyethyl group, propyloxypropyl group, propyloxybutyl group, propyloxypentyl group, i-propyloxymethyl group, i-propyloxyethyl group, i-propyloxypropyl group, i-propyloxybutyl group, sec-propyloxymethyl group, sec-propyloxyethyl group, sec-propyloxypropyl group, sec-propyloxybutyl group, t-propyloxymethyl group, t-propyloxyethyl group, t-propyloxypropyl group, t-propyloxybutyl group, pentyloxymethyl group, pentyloxyethyl group, pentyloxypropyl group, pentyloxybutyl group, hexyloxymethyl group, hexyloxyethyl group, and hexyloxypropyl group. In preferable examples, an alkyloxy group having 1 ~ 2 carbon atoms is bonded with an alkyl group having 1 ~ 2 carbon atoms.

In tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl groups, a previously explained lower alkyl group is bonded with a trimethylsilyl group, triethylsilyl group, tripropylsilyl group, and so on.

Lower alkylamino groups are straight-chain or branched alkyl amino groups having six or less carbon atoms. Examples include methylamino group, ethylamino group, n-propylamino group, i-propylamino group, n-butylamino group, i-butylamino group, sec-butylamino group, t-butylamino group, n-pentylamino group, i-pentylamino group, sec-pentylamino group, t-pentylamino group, 2-methylbutylamino group, n-hexylamino group, 1-methylpentylamino group, 2-methylpentylamino group, 3-methylpentylamino group, 4-methylpentylamino group, 1-ethylbutylamino group, 2-ethylbutylamino group, 3-ethylbutylamino group, 1,1-dimethylbutylamino group, 2,2-dimethylbutylamino group, 3,3-dimethylbutylamino group, amino group, and 1-ethyl-1-methylpropylamino group. Preferred examples have 1 ~ 4 carbon atoms. Such examples are methylamino group, ethylamino group, n-propylamino group, i-propylamino group, n-butylamino group, i-butylamino group, sec-butylamino group, and t-butylamino group.

Lower alkylthio groups are straight-chain or branched alkylthio groups having six or less carbon atoms. Examples include methylthio group, ethylthio group, n-propylthio group, i-propylthio group, n-butylthio group, i-butylthio group, sec-butylthio group, t-butylthio group, n-pentylthio group, i-pentylthio group, sec-pentylthio group, t-pentylthio group, 2-methylbutylthio group, n-hexylthio group, i-hexylthio group, t-hexylthio group, sec-hexylthio group, 2-methylpentylthio group, 3-methylpentylthio group, 1-ethylbutylthio group, 2-ethylbutylthio group, 1,1-dimethylbutylthio group, 2,2-dimethylbutylthio group, 3,3-dimethylbutylthio group, and 1-ethyl-1-methylpropylthio group. Preferred examples are methylthio group, ethylthio group, n-propylthio group, i-propylthio group, n-butylthio group, i-butylthio group, sec-butylthio group, and t-butylthio group, which have 1 ~ 4 carbon atoms.

In lower-alkylthio-lower-alkyl groups, the previously defined straight-chain or branched alkyl group having six or less carbon atoms is substituted with the previously defined straight-chain or branched alkylthio group having six or less carbon atoms.

Lower alkyloxycarbonyl groups are straight-chain or branched alkyloxycarbonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, n-propyloxycarbonyl group, i-propyloxycarbonyl group, n-butyloxycarbonyl group, i-butyloxycarbonyl group, sec-butyloxycarbonyl group, t-butyloxycarbonyl group, n-pentyloxycarbonyl group, i-pentyloxycarbonyl group, sec-pentyloxycarbonyl group, t-pentyloxycarbonyl group, 2-methylbutyloxycarbonyl group, n-

hexyloxycarbonyl group, i-hexyloxycarbonyl group, t-hexyloxycarbonyl group, sec-hexyloxycarbonyl group, 2-methylpentyloxycarbonyl group, 3-methylpentyloxycarbonyl group, 1-ethylbutyloxycarbonyl group, 2-ethylbutyloxycarbonyl group, 1,1-dimethylbutyloxycarbonyl group, 2,2-dimethylbutyloxycarbonyl group, 3,3-dimethylbutyloxycarbonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropyloxycarbonyl group. Preferred examples include methoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, n-propyloxycarbonyl group, i-propyloxycarbonyl group, n-butyloxycarbonyl group, i-butyloxycarbonyl group, sec-butyloxycarbonyl group, and t-butyloxycarbonyl group, which are carbonyl groups bonded with an alkoxy group having 1 ~ 4 carbon atoms.

Lower alkanoyl groups are straight-chain or branched alkylcarbonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methylcarbonyl group, ethylcarbonyl group, n-propylcarbonyl group, i-propylcarbonyl group, n-butylcarbonyl group, i-butylcarbonyl group, sec-butylcarbonyl group, t-butylcarbonyl group, n-pentylcarbonyl group, i-pentylcarbonyl group, sec-pentylcarbonyl group, t-pentylcarbonyl group, 2-methylbutylcarbonyl group, n-hexylcarbonyl group, i-hexylcarbonyl group, t-hexylcarbonyl group, sec-hexylcarbonyl group, 2-methylpentylcarbonyl group, 3-methylpentylcarbonyl group, 1-ethylbutylcarbonyl group, 2-ethylbutylcarbonyl group, 1,1-dimethylbutylcarbonyl group, 2,2-dimethylbutylcarbonyl group, 3,3-dimethylbutylcarbonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropylcarbonyl group. Preferred examples are methylcarbonyl group, ethylcarbonyl group, n-propylcarbonyl group, i-propylcarbonyl group, n-butylcarbonyl group, i-butylcarbonyl group, sec-butylcarbonyl group, and t-butylcarbonyl group, which are carbonyl groups bonded to an alkyl group having 1 ~ 4 carbon atoms.

Lower alkanesulfonyl groups are straight-chain or branched alkanesulfonyl groups whose alkyl section has six or less carbon atoms. Examples include methanesulfonyl group, ethanesulfonyl group, 1-propanesulfonyl group, 2-propanesulfonyl group, 1-butanessulfonyl group, 2-butanessulfonyl group, 1,1-dimethylethanesulfonyl group, 1-(2-methylpropane)sulfonyl group, 1-pentanesulfonyl group, 2-pentanesulfonyl group, 3-pentanesulfonyl group, 1-(3-methylbutane)sulfonyl group, 1,1-dimethylpropanesulfonyl group, 1-hexanesulfonyl group, 2-hexanesulfonyl group, 3-hexanesulfonyl group, 1-(2-methylpentane)sulfonyl group, 1-(3-methylpentane)sulfonyl group, 1-(4-methylpentane)sulfonyl group, 2-ethylbutanesulfonyl group, 3-ethylbutanesulfonyl group, 1,1-dimethylbutanesulfonyl group, 2,2-dimethylbutanesulfonyl group, 3,3-dimethylbutanesulfonyl group, and 1-ethyl-1-methylpropanesulfonyl group. Preferred examples are alkylsulfonyl groups having 1 ~ 4 carbon atoms.

Aryl groups discussed in the present specification have six to ten carbon atoms. Examples include phenyl groups and naphthyl groups. Naphthyl groups cited without any specific prefix include both 1-naphthyl group and 2-naphthyl group. Such aryl groups may contain substituents, such as previously mentioned halogen atoms, lower alkyl groups, cyano groups, nitro groups, and trifluoromethyl groups, on their benzene ring or naphthalene ring.

Examples of arylsulfonyl groups include benzenesulfonyl group, toluenesulfonyl group, naphthalenesulfonyl group and so on, in which the previously described aryl groups are bonded with a sulfonyl group.

Examples of aryl-lower-alkyl groups include benzyl group, 1-phenylethyl group, 2-phenylethyl group, phenylpropyl group, phenylbutyl group, phenylpentyl group, phenylhexyl group, naphthylmethyl group, naphthylethyl group, naphthylpropyl group, naphthylbutyl group, naphthylpentyl group, and naphthylhexyl group, in which the previously described lower alkyl groups are bonded to one of the previously described aryl groups.

Examples of aryl-lower-alkyloxy groups include benzyloxy group, 1-phenylethyloxy group, 2-phenylethyloxy group, phenylpropyloxy group, phenylbutyloxy group, phenylpentyloxy group, phenylhexyloxy group, naphthylmethyloxy group, naphthylethyloxy group, naphthylpropyloxy group, naphthylbutyloxy group, and naphthylpentyloxy group. Furthermore, their benzene ring or naphthalene ring may have substituents.

Examples of arylsulfonyl-lower-alkyl groups include benzenesulfonylmethyl group, toluenesulfonylmethyl group, and naphthalenesulfonylmethyl group, in which the previously described lower alkyl groups are bonded to one of the previously described arylsulfonyl groups.

Examples of arylsulfonylamino groups include benzenesulfonylamino group, toluenesulfonylamino group, and naphthalenesulfonylamino group, in which amino groups are bonded to one of the previously described arylsulfonyl groups.

Examples of aryloxy groups include phenoxy group, 1-naphthoxy group, and 2-naphthoxy group, in which the previously described aryl groups are bonded to an oxygen atom.

Examples of arylcarbonyl groups include phenylcarbonyl group and naphthylcarbonyl group, in which carbonyl groups are bonded to one of the previously described aryl groups.

Examples of arylcarbonylamino groups include phenylcarbonylamino group and naphthylcarbonylamino group, in which amino groups are bonded to one of the previously described arylcarbonyl groups.

Examples of aryl-lower-alkenyl groups include phenylethenyl group and naphthylethenyl group, which contain alkenyl groups having six or less carbon atoms and having the previously described aryl groups as substituents.

Examples of heterocyclic groups include the following; pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group, benzofuranyl group, dibenzofuranyl group, thianaphthalenyl group, 1H-1,2,3-triazolyl group, 1,2,4-triazolyl group, tetrazolyl group, furil group, thienyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrimidinyl group, indolyl group, and benzimidazolyl group. They also include haloisoquinolyl group and methylisoquinolyl group, in which heterocycles are substituted with previously described halogen atoms or lower alkyl groups.

Examples of heterocycle-lower-alkyl groups include pyridylmethyl group, in which previously described lower alkyl groups are substituted with one of the previously described heterocyclic groups. Haloheterocycle-lower-alkyl groups are the previously described heterocycle-lower-alkyl group whose heterocycle is substituted with halogens.

Examples of heterocycle-lower-alkylamino groups include pyridylmethylamino group, which are amino groups substituted with one of the previously described heterocycle-lower-alkyl groups. Examples of heterocycle-lower-alkylcarbamoyl groups include pyridylmethylcarbamoyl group, which are carbamoyl groups substituted with one of the previously described heterocycle-lower-alkyl groups.

Pyridyl groups cited without any specific prefix include 2-pyridyl group, 3-pyridyl group, and 4-pyridyl group, and do not have a specifically defined bonding position. The same applies to other heterocycles. Heterocycles without prefix do not have a specifically defined bonding position.

Examples of lower-alkylene-dioxybenzyl groups are methylenedioxybenzyl group, ethylenedioxybenzyl group and propylenedioxybenzyl group.

Preferred "heterocycles" are saturated or unsaturated monocycles or polycycles having at least one hetero atom such as an oxygen atom, sulfur atom, and nitrogen atom.

More preferred examples include the heterocycles listed hereinbelow:

- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one to five nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include indolyl, isoindolyl, indolizynyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridyl, tetrazolopyridazinyl (for example, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl), and dihydrotriazolopyridazinyl.

- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one to three sulfur atoms (preferably, bicyclic groups) or their S,S-dioxides; Examples include dithianaphthalenyl (for example, 4H-1,3-dithianaphthalenyl, and 1,4-dithianaphthalenyl), benzothiaphenyl, and their S,S-dioxides (for example, benzo[a]thiaphenyl, its S,S-dioxides, benzo[b]thiaphenyl, and its S,S-dioxides).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one to four nitrogen atoms; Examples include pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyridyl and its N-oxides, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (for example, 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, and 2H-1,2,3-triazolyl), tetrazolyl (for example, 1H-tetrazolyl, and 2H-tetrazolyl), and dihydrotriazinyl (for example, 4,5-dihydro-1,2,4-triazinyl, and 2,5-dihydro-1,2,4-triazinyl).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one to four nitrogen atoms; Examples include azetidyl, pyrrolidinyl, imidazolizynyl, imidazolidinyl, piperidinyl, and pyrazolidinyl, piperazinyl.
- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include benzoxazolyl, and benzoxdiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include oxazolyl, isooxazolyl, and oxadiazolyl (for example, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,5-oxadiazolyl).
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one or two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include morpholinyl.
- Seven- to twelve-membered, or preferably nine- or ten-membered, unsaturated fused heterocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms (preferably, bicyclic groups); Examples include benzothiazolyl, and benzothiadiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include thiazolyl, 1,2-thiazolyl, thiadiazolyl, and thiadiazolyl (for example, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl and 1,2,3-thiadiazolyl).

- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, saturated heteromonocyclic groups having one or two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms; Examples include thiazolyl.
- Three- to eight-membered, or preferably five- or six-membered, unsaturated heteromonocyclic groups having one sulfur atom; Examples include thienyl.

Preferred examples of "esterificated carboxy groups" include the materials listed hereinbelow.

Preferred examples of the ester sections of esterificated carboxy groups include lower alkylester (e.g., methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, sobutylester, tertiary butylester, pentylester, and hexylester), wherein these alkylesters may contain at least one appropriate substituent, whose examples are lower alkanoyloxy(lower)alkylester [e.g., acetoxymethylester, propionyloxymethylester, butyryloxymethylester, hexanoyloxymethylester, 1-(or 2-)acetoxylester, 1-(or 2-, or 3-)acetoxypentylester, 1-(or 2-, or 3-, or 4-)acetoxypentylester, 1-(or 2-)propionyloxyethylester, 1-(or 2-, or 3-)propionyloxypropylester, 1-(or 2-)butyryloxyethylester, 1-(or 2-)isobutyryloxyethylester, 1-(or 2-)pivaloyloxyethylester, 1-(or 2-)hexanoyloxyethylester, isobutyryloxymethylester, 2-ethylbutyryloxymethylester, 3,3-dimethylbutyryloxymethylester, and 1-(or 2-)pentanoyloxyethylester], lower-alkanesulfonyl-(lower)-alkylester (e.g., 2-mesyloxyethylester), mono-(or di- or tri-)halo-(lower)-alkylester (e.g., 2-iodo-ethylester, and 2,2,2-trichloroethylester); lower-alkoxycarbonyloxy-(lower)-alkylester [e.g., methoxycarbonyloxymethylester, ethoxycarbonyloxymethylester, propoxycarbonyloxymethylester, tertiary butoxycarbonyloxymethylester, 1-(or 2-)methoxycarbonyloxyethylester, 1-(or 2-)ethoxycarbonyloxyethylester, and 1-(or 2-)isopropoxycarbonyloxyethylester], phthalidylidene-(lower)-alkylester, or (5-lower-alkyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)-(lower)-alkylester [e.g., (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)methylester, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)methylester, and (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxole-4-yl)ethylester]; lower alkenylester (e.g., vinylster and allylster); lower alkynylester (e.g., ethynylester and propynylester); al-(lower)-alkylester which may have at least one appropriate substituent (e.g., benzylester, 4-methoxybenzylester, 4-nitrobenzylester, phenylester, tritylster, benzhydrylster, bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester, and 4-hydroxy-3,5-ditertiarybutylbenzylester); arylester which may have at least one appropriate substituent (e.g., phenylester, 4-chlorophenylester, tolylster, benzhydrylster, bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester, and 4-hydroxy-

3,5-ditertiarybutylbenzylester); ary-lester which may have at least one appropriate substituent (e.g., phenylester, 4-chlorophenylester, tolylester, tertiarybutylphenylester, xylylester, mesithylester and cumenylester); and phthalidylester.

Preferred examples of thus-defined protected and esterificated carboxy groups include lower-alkoxycarbonyl and phenyl (or nitrophenyl) (C1-C4). The most preferred examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

Preferred "amidized carboxy groups" include the following.

carbamoyl group,

mono- or di-lower-alkylcarbamoyl groups (lower alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, n-butylcarbamoyl, i-butylcarbamoyl, and N-methyl-N-(pyridylmethyl)carbamoyl],

aryl-lower-alkylcarbamoyl groups (aryl groups and lower alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., benzylcarbamoyl, 3,4-methylenedioxybenzylcarbamoyl, diaminobenzylcarbamoyl, and phenethylcarbamoyl],

cyclo-lower-alkylcarbamoyl groups having three to seven carbon atoms (cyclo-lower-alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., cyclopropylcarbamoyl, cyclobutylcarbamoyl, cyclopentylcarbamoyl, and cyclohexylcarbamoyl],

arylcarbamoys (aryl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., phenylcarbamoyl and naphthylcarbamoyl],

heterocyclecarbamoyl groups (heterocycles may be those which are described heretofore.) [e.g., thiazolylcarbamoyl, thiadiazolylcarbamoyl, pyridylcarbamoyl, triazolylcarbamoyl, tetrazolylcarbamoyl, N-methyl-N-pyridynecarbamoyl, and morpholinocarbamoyl],

heterocycle-lower-alkylcarbamoyl groups (heterocycle-lower-alkyl groups may be those which are described heretofore.) [e.g., morpholinoethylcarbamoyl, pyridylmethylcarbamoyl, and methylenedioxybenzylcarbamoyl],

N-di-substituent-carbamoyl whose nitrogen atoms are part of nitrogen-containing heterocycle (e.g., morpholinocarbonyl, thiomorpholinocarbonyl, 1-perhydroazevinylcarbonyl, 1,1-dioxothiazolidinecarbonyl, piperidinocarbonyl, 1-piperazinylcarbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperadinylcarbonyl, 4-methyl-1-piperadinylcarbonyl, and carboxypyrrolidinocarbonyl), and

substituted sulfonylcarbonyl groups.

Examples of substituents of said substituted sulfonylcarbonyl groups include the previously mentioned alkyl groups having eight or less carbon atoms, halo-lower-alkyl groups, aryl-lower-alkyl groups, hydroxy-lower-alkyl groups, tri-lower-alkylsilyl-lower-alkyl groups, lower-alkoxy-lower-alkoxyl groups, lower-alkylthio-lower-alkyl groups, heterocyclic groups, and aryl groups. Said aryl groups may be substituted with the previously described halogen atoms, lower alkyl groups, halo-lower-alkyl groups, lower alkoxy groups, or nitro groups. Concrete examples include naphthylsulfonylcarbonyl, benzenesulfonylcarbonyl, nitrobenzenesulfonylcarbonyl, trihalobenzenesulfonylcarbonyl, lower-alkoxybenzenesulfonylcarbonyl, halobenzenesulfonylcarbonyl, mono- or di-lower-alkylbenzenesulfonylcarbonyl, 1- ~ 8-carbon-atom-alkylsulfonylcarbonyl (t-butylsulfonylcarbonyl, butylsulfonylcarbonyl, propyl sulfonylcarbonyl, isopropyl sulfonylcarbonyl, methylsulfonylcarbonyl, octylsulfonylcarbonyl, pentylsulfonylcarbonyl, isopentylsulfonylcarbonyl, and hexylsulfonylcarbonyl), trihalo(lower)alkylsulfonylcarbonyl, phenyl(lower)alkylsulfonylcarbonyl, tri-lower-alkylsulfonylcarbonyl, lower-alkylthio-lower-alkylsulfonylcarbonyl, lower-alkoxy(lower)alkylsulfonylcarbonyl, and quinolylsulfonylcarbonyl.

Examples of excellent "acyl groups" include aliphatic acyl, aromatic acyl, heterocyclic acyl, and aliphatic acyl which is substituted with an aromatic group or a heterocyclic group and which is derived from carboxylic acid, sulfonic acid, or carbamic acid.

These aliphatic acyls may be saturated or unsaturated, and non-cyclic or cyclic. Examples include alkanoyl such as lower alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, putyl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, and hexanoyl), alkylsulfonyl such as lower alkylsulfonyl (e.g., mesyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, putylsulfonyl, isoputylsulfonyl, pentylsulfonyl and hexylsulfonyl), carbamoyl, N-alkylcarbonyl (e.g., methylcarbonyl, and ethylcarbonyl), alkoxycarbonyl such as lower alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl,

ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, and tertiarybutoxycarbonyl), alkenyloxycarbonyl such as lower alkenyloxycarbonyl (e.g., vinyloxycarbonyl, and allyloxycarbonyl), alkenoyl such as lower alkenoyl (e.g., acryloyl, metaacryloyl, and crotonoyl), cycloalkanecarbonyl such as cyclo(lower)alkanecarbonyl (e.g., cyclopropanecarbonyl, cyclopentanecarbonyl, and cyclohexanecarbonyl).

Examples of aromatic acyls include C6-C10 (e.g., benzoyl, toloyl, and xyloyl), N-(C6-C10)arylcarbonyl (e.g., N-phenylcarbonyl, N-tolylcarbonyl, and N-naphthylcarbonyl), and C6-C10arenesulfonyl (e.g., benzenesulfonyl, and tosyl).

Examples of heterocycloacyls include heterocyclocarbonyl; heterocyclo(lower)alkanoy (e.g., heterocycloacetyl, heterocyclopropanoyl, heterocyclobutanoyl, heterocyclopentanoyl, and heterocyclohexanoyl); heterocyclo(lower)alkenoyl (e.g., heterocyclopropenoyl, heterocyclobutenoyl, heterocyclopentanoyl, and heterocyclohexenoyl); heterocycloglyoxyloyl; heterocyclosufinyl, and heterocyclosulfonyl.

Examples of aliphatic acyls which are substituted with an aromatic group include alkylxycarbonyls such as phenyl(lower)alkylxycarbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl and phenethyloxycarbonyl).

These acyl groups may be further substituted with at least one appropriate substituent such as nitro. Preferred acyls having such substituents include nitroaralkoxycarbonyl (e.g., nitrobenzyloxycarbonyl).

Excellent salts of the benzimidazole derivatives of the present invention are ordinary non-toxic pharmaceutically acceptable salts. Examples include salts with an alkaline metal such as sodium and potassium, salts with an alkaline earth metal such as calcium and magnesium, salts with an inorganic base such as ammonia salt, organic amine salts such as triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, and N,N'-dibenzylethyleneamine, salts with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid, salts with an organic carboxylic acid such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, and tartaric acid, addition salts with a sulfonic acid such as methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid, and salts with a base or addition salts with an acid such as a basic or acidic amino acid such as arginine, asparagic acid, and glutaminic acid.

Compounds of the present invention may have one or more asymmetric centers. Hence, such compounds can exist as an enantiomer or a diastereomer. Furthermore, some of the

compounds of the formulas having an alkenyl group can exist as a cis-isomer or trans-isomer.

The present invention includes mixtures of isomers and each isomer of all of these cases.

Compounds of the present invention may exist in a form of tautomer. The present invention includes mixtures of tautomers and each tautomer.

Compounds and salts thereof of the present invention may take a form of a solvate. This is also included in the coverage of the present invention. Preferably, examples of a solvate include hydrates and ethanol solvates.

Among actual compounds of the present invention, examples of benzimidazole derivatives expressed by the formula (IX) include the following; 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide, N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acetamide, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthlenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-

methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α -toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole, 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-heptylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-ethylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]propionamide, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl] —

benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(4-*t*-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(3-methylbutane) sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 7-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 4-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 5-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-

methylbenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-(butanesulfonylcarbamoil)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, and 6-(1-butanefonylcarbamoil)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole.

Examples of the actual compounds expressed by the formula (X) include the following; 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole; 6-ethoxycarbonyl-2-N-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzoyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-

ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole, 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-

ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethneyl)benzyl]benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole, and 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XI) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetate, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methylacrylate, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylate, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[2-(pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, and 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XII) include the following; 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole, 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole, 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and 6-(1-butanefonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (XIII) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropylbenzimidazole, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole. Actual examples of the actual benzimidazole derivatives expressed by the formula (VI) include the following; 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(homopiperidinocarbonyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-

methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonylcarbamoyl)benzimidazole, 2-[[1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole-6-yl]carbonylaminomethyl]pyridine-1-oxide, and 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole.

Moreover, the present invention includes the new benzimidazole derivatives listed hereinbelow. Such benzimidazole derivatives are as follows; 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-n-butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)

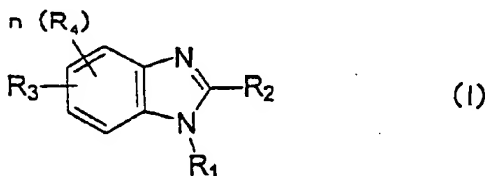
benzyl]benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

Based on their hypoglycemia inhibitory effect, the benzimidazole derivatives of the — present invention described heretofore and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful in

preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repiconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), and hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), hypertension, and so forth.. Furthermore, based on their cGMP-PDE(in particular PDE5) inhibitory effect, bronchodilation effect, vasodilatation effect, smooth muscle cell repression effect, and allergy suppression effect, they are useful in preventing or treating angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (e.g., after percutaneous transluminal angioplasty), telangiosis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (e.g., hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

The inventors of the present invention also recognized the previously described activities and effects in the benzimidazole derivatives which had been disclosed as c-GMP phosphodiesterase inhibitors in Patent Application No. Hei-5-222000. In addition, they have found that these benzimidazole derivatives are effective as prevention or treatment pharmaceuticals as the compounds previously described herein.

The present invention includes pharmaceuticals containing, as their effective constituents, benzimidazole derivatives expressed by the next formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof,



wherein in the formula (I),

R₁ is a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group, whereas said lower alkyl group may be substituted with

one or two aryl groups or heterocyclic groups

which may be substituted with a substituent(s) selected from a group comprising

a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower-alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower-alkyl group, an aryl-lower-alkyloxy group, a haloaryl-lower-alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower-alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group and a heterocyclic group;

R₂ is a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxy group, an aryl group, or a lower alkyl group, whereas said lower alkyl group may be substituted with a halogen atom(s), a lower alkoxy group(s), a cyano group(s), a chlorocarbonyl group(s), an aryl group(s) or a heterocyclic group(s);

R₃ is a carboxy group, an esterified carboxy group, an amidized carboxy group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group, whereas said amino group and said amido group may be substituted with an acyl group(s) or a sulfonyl group(s), whereas a halogen atom(s), an amino group(s) or an acylamino group(s) is(are) bonded to said sulfonyl group, yet whereas R₃ may be bonded to the main rings through a lower alkylene group or a lower alkenylene group;

R₄ is a neutral substituent, whereas R₄ includes a halogen atom, or an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, or one of the preceding groups which is substituted with halogen atoms, whereas, when R₄ is a hydrocarbon group, R₄ may be saturated or unsaturated, and of either a chain form or a ring form, whereas it may be branched in some cases, whereas, when R₄ is substituted with halogen atoms, the halogen atoms may be any halogen, and whereas the number of halogen atoms is not restricted;

the symbol n is an integer $0 \sim 3$, and therefore, one, two or three R_4 s may be bonded or no R_4 may be bonded, whereas R_4 could be bonded at an ortho, meta, or para position in relation to the other substituent,

and wherein such pharmaceuticals are used to prevent or treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repiconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angiocardopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiostis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

Actual examples of the benzimidazole derivatives expressed by the formula (I) include the following; 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-2-butyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxycarbonylbenzyl)benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-trifluoromethylbenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-isopropylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-

carboxybenzimidazole, 2-butyl-6-carboxy-1-(4-carboxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)imidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-dimethylcarbamoylbenzimidazole, 6-(benzylcarbamoyl)-2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-carbamoyl-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methylpiperazinyl)carbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(isopropylcarbonyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloroformyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(ethylcarbamoyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(isopropyl)carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(piperidinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(morpholinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2-morpholinoethyl)carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl]carbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-(2-pyridylmethyl)carbamoylbenzimidazole, and 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-1-yl)butyl]carbamoylbenzimidazole.

When the benzimidazole derivatives of the present invention are to be used for treating purposes, they are used in a form of an ordinary pharmaceutical, wherein such an ordinary pharmaceutical contains said derivatives mixed with a carrier, such as organic or inorganic, solid or liquid excipient. This excipient is suitable for ingestion, parenteral application, or external application. Such pharmaceuticals may be solid as in tablets, granules, and power, or liquid as in a solution, syrup, emulsion, and lemonade.

As necessary, the above pharmaceuticals may include an auxiliary agent, stabilizer, humectant, and other normally used additives such as lactose, citric acid, tartaric acid, stearic acid, magnesium stearate, clay, sucrose, cone starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao oil, and ethyleneglycol.

The dosage amount of said derivatives would vary depending on patient's age, condition, type and condition of the disease, and the type of the derivatives to be actually used. In general,

the dosage amount is 1 ~ 100mg/kg for ingestion, and 0.1 ~ 10mg/kg for intramuscular injection or phlebotoclysis. Such a dose is given once to four times per day.

Brief Explanation of Figures

Fig. 1 shows the chemical formulas of compound (42) through compound (47).
Fig. 2 shows the chemical formulas of compound (48) through compound (53).
Fig. 3 shows the chemical formulas of compound (54) through compound (59).
Fig. 4 shows the chemical formulas of compound (60) through compound (65).
Fig. 5 shows the chemical formulas of compound (66) through compound (71).
Fig. 6 shows the chemical formulas of compound (72) through compound (77).
Fig. 7 shows the chemical formulas of compound (78) through compound (83).
Fig. 8 shows the chemical formulas of compound (84) through compound (89).
Fig. 9 shows the chemical formulas of compound (90) through compound (95).
Fig. 10 shows the chemical formulas of compound (96) through compound (101).
Fig. 11 shows the chemical formulas of compound (102) through compound (107).
Fig. 12 shows the chemical formulas of compound (108) through compound (113).
Fig. 13 shows the chemical formulas of compound (114) through compound (119).
Fig. 14 shows the chemical formulas of compound (120) through compound (125).
Fig. 15 shows the chemical formulas of compound (126) through compound (131).
Fig. 16 shows the chemical formulas of compound (132) through compound (137).
Fig. 17 shows the chemical formulas of compound (138) through compound (143).
Fig. 18 shows the chemical formulas of compound (144) through compound (149).
Fig. 19 shows the chemical formulas of compound (150) through compound (155).
Fig. 20 shows the chemical formulas of compound (156) through compound (161).
Fig. 21 shows the chemical formulas of compound (162) through compound (167).
Fig. 22 shows the chemical formulas of compound (168) through compound (173).
Fig. 23 shows the chemical formulas of compound (174) through compound (179).
Fig. 24 shows the chemical formulas of compound (180) through compound (185).
Fig. 25 shows the chemical formulas of compound (186) through compound (191).
Fig. 26 shows the chemical formulas of compound (192) through compound (197).
Fig. 27 shows the chemical formulas of compound (198) through compound (203).
Fig. 28 shows the chemical formulas of compound (204) through compound (209).

Fig. 29 shows the chemical formulas of compound (210) through compound (215).
Fig. 30 shows the chemical formulas of compound (216) through compound (221).
Fig. 31 shows the chemical formulas of compound (222) through compound (227).
Fig. 32 shows the chemical formulas of compound (228) through compound (233).
Fig. 33 shows the chemical formulas of compound (234) through compound (239).
Fig. 34 shows the chemical formulas of compound (240) through compound (245).
Fig. 35 shows the chemical formulas of compound (246) through compound (251).
Fig. 36 shows the chemical formulas of compound (252) through compound (257).
Fig. 37 shows the chemical formulas of compound (258) through compound (263).
Fig. 38 shows the chemical formulas of compound (264) through compound (269).
Fig. 39 shows the chemical formulas of compound (270) through compound (275).
Fig. 40 shows the chemical formulas of compound (276) through compound (281).
Fig. 41 shows the chemical formulas of compound (282) through compound (287).
Fig. 42 shows the chemical formulas of compound (288) through compound (293).
Fig. 43 shows the chemical formulas of compound (294) through compound (299).
Fig. 44 shows the chemical formulas of compound (300) through compound (305).
Fig. 45 shows the chemical formulas of compound (306) through compound (311).
Fig. 46 shows the chemical formulas of compound (312) through compound (316).
Fig. 47 shows the chemical formulas of compound (317) through compound (322).
Fig. 48 shows the chemical formulas of compound (323) through compound (328).
Fig. 49 shows the chemical formulas of compound (329) through compound (334).
Fig. 50 shows the chemical formulas of compound (335) through compound (340).

Best Forms to Exemplify the Present Invention

Hereunder, the present invention is explained by using examples. The present invention, however, is not limited to these examples.

< Production Example 1; Production of 3-[N-(2-Bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

In a nitrogen environment and at room temperature, sodium hydroxide (100 mg, 60% oil suspension) was added to an N,N-dimethylformamide (10 ml) solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (247 mg) in a number of separate repetitions. The reaction suspension was stirred for 1 hour at the same temperature. The N,N-dimethylformamide (2 ml) solution of 2-bromobenzylbromide (244 mg) was gradually dripped over a 10 minute span. After the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, it was then poured into ice water. Precipitated oily material was extracted with methylene chloride. The organic solvent layer was washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residuum was developed through silica gel flush column chromatography, and extraction was performed using 25% ethyl acetate / n-hexane. Thus, yellow and oily 3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (540 mg) was obtained..

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (3H, t, J = 8 Hz), 1.48 (3H, t, J = 8 Hz), 1.68 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.03 (2H, t, J = 8 Hz), 4.30 - 4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 15 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15 Hz), 7.08 - 7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 2; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

From 3-benzoylamino-4-nitro-ethylbenzoate (450 mg) and 2-chlorobenzylbromide (243 mg), yellow crystal of 3-[N-(2-chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (480 mg) was obtained by using the same method as described in Production Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (3H, t, J = 8 Hz), 4.35 (2H, q, J = 8 Hz), 4.76 (1H, bd, J = 15 Hz), 5.82 (1H, bd, J = 15 Hz), 7.10 - 8.00 (12H, m).

mp: 111 - 113° C

< Production Example 3; Production of 3-[N-(2-Fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

From 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (300 mg) and 2-fluorobenzylbromide (243 mg), yellow and oily 3-[N-(2-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (394 mg) was obtained by the same method as described in Production Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.65 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1.98 (2H, t, J = 8 Hz), 4.30 - 4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 10 Hz), 5.25 (1H, d, J = 10 Hz), 6.88 (2H, t, J = 8 Hz), 7.08 (2H, dd, J = 5, 8 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 4; Production of 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

From 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (300 mg) and 4-fluorobenzylbromide (243 mg), yellow and oily 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (400 mg) was obtained by the same method as described in Production Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (3H, t, J = 8 Hz), 1.37 (3H, t, J = 8 Hz), 1.56 - 1.76 (2H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 4.32 - 4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J = 14 Hz), 5.23 (1H, d, J = 14 Hz), 6.95 (2H, t, J = 8 Hz), 7.10 (2H, dd, J = 5, 8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

< Production Example 5; Production of 3-[N-(2-Cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

Potassium carbonate (296 mg) was added to an N,N-dimethylformamide solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (200 mg) and 2-cyanobenzylbromide (154 mg), and the solution was stirred for 3 hours at 20° C. The reaction mixture was separated using ethyl acetate and water. After washing the organic layer with water and a saline solution, it was dried using magnesium sulfate. By removing the solvent through evaporation under reduced pressure, yellow and oily 3-[N-(2-cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (330 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (3H, t, J = 8 Hz), 1.49 (3H, t, J = 8 Hz), 1.67 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.02 (2H, t, J = 8 Hz), 4.28 - 4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J = 15 Hz), 5.28 (1H, d, J = 15 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 10 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 1, 10 Hz).

< Production Example 6 >

The following compounds were produced by the same method as described in Production Example 5.

< Production Example 6-1; Production of 3-[N-(3-Fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68 (2H, m), 2.00

(2H, t, J = 7.5 Hz), 4.36 (1H, d, J=15 Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J = 15 Hz), 6.85 - 7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 10 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 10, 1.5 Hz).

< Production Example 6-2; Production of 4-Nitro-3-[N-(2-pyridylmethyl)-n-butrylamino]ethylbenzoate >

This material was immediately used for the following process.

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

< Production Example 6-3; Production of 3-[N-(2,6-Dichlorobenzyl)butrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.70 (1H, d, J = 13.5 Hz), 7.10 - 7.28 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz).

mp = 85 - 89° C

< Production Example 6-4; Production of 3-[N-(3-Methylbenzyl)propionylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

This material was immediately used for the following process.

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

< Production Example 6-5; Production of 3-[N-(2-Fluorobenzyl)cyclopropanecarbonylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

Yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 0.60 - 0.71 (2H, m), 0.99 - 1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 12 Hz), 5.30 (1H, d, J = 12 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz).

< Production Example 6-6; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)cyclopropanecarbonylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.37 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68 - 1.87 (4H, m), 2.22 - 2.58 (2H, m), 2.75 - 2.94 (1H, m), 4.23 - 4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J = 15 Hz), 5.45 (1H, d, J = 15 Hz), 7.14 - 7.24 (3H, m), 7.35 - 7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz),

8.13 (1H, dd, J = 9, 2 Hz).

< Production Example 6-7; Production of 3-Cyclobutanecarbonylamino-4-nitro-ethylbenzoate >

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 - 2.19 (2H, m), 2.22 - 2.54 (4H, m), 3.20 - 3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 10 Hz), 9.45 (1H, d, J = 2 Hz).

mp = 94 - 96° C

< Production Example 7; Production of 3-Acetylamino-4-nitrobenzamide >

In a nitrogen environment and under ice-chilled conditions, oxalyl chloride (3.91 ml) was dripped into a dichloromethane (50 ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (7.00 g). The mixture solution was then stirred for one hour under ice-chilled conditions, and then stirred for two and half hours at room temperature. After the reaction solution was concentrated through evaporation under reduced pressure, the material was dissolved in tetrahydrofuran (50 ml). It was then was dripped into aqueous ammonia (28%) under a nitrogen environment and under ice-chilled conditions. After the reaction solution was stirred for one hour, water and ethyl acetate were added to the solution, and precipitated solids (ca. 8 g) were removed through filtration. After the filtrate separated into layers, the organic layer was washed with water, and dried with magnesium sulfate. Then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and the residuum was obtained. The residuum and the precipitated solids were mixed, then washed with hot ethyl acetate, and filtered. Thus, 3-acetylamino-4-nitrobenzamide (4.94 g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.94 - 8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs).

< Production Example 8; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide >

3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide was produced from a compound by using the same method as described in Production Example 7.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J = 15 Hz), 5.06 (1H, d, J = 15 Hz), 7.22 - 7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 2 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9 Hz), 8.22 (1H, br s).

< Production Example 9; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzitrile >

In a nitrogen environment and under ice-chilled conditions, 1,4-dioxane (30 ml) was

dripped into a dichloromethane solution (4 ml) of titanium tetrachloride (1.70 ml). Then 1,4-dioxane solution (65 ml) of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide (2.70 g) was dripped into the mixture solution. After stirring the mixture solution for 15 minutes, triethylamine (3.41 g) was added, then the solution was stirred for two hours under ice-chilled conditions. After the reaction was completed, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and ethyl acetate and water were added to the residuum. After the solution separated into layers, the organic layer was washed with water, and dried with magnesium sulfate. Then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using column chromatography [200 ml, n-hexane-ethyl acetate (4-1)], then 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzitrile (1.21 g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J = 15 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15 Hz), 7.18 - 7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz).

Mass (FAB): 300

IR (Nujol): 2250 cm⁻¹

< Production Example 10; Production of 3-[N-(2-Chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenzitrile >

35% hydrochloric acid (1 ml) was added to a 1,4-dioxane (10 ml) solution of 3-[N-(2-chlorobenzyl) acetylamino]-4-nitrobenzamide (850 mg), and then the mixture was refluxed by heating for 4 days. The reaction solution was concentrated through evaporation under reduced pressure, and then poured into a mixture of water and chloroform. The mixture then separated into layers. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate, and then the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using column chromatography [50 ml, chloroform], and 3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenzitrile (230 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 4.65 (2H, d, J = 6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2 Hz), 7.25 - 7.40 (3H, m), 7.40 - 7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 9 Hz), 8.45 (1H, br s).

Mass (FAB): 258

IR (Nujol): 2220 cm⁻¹

< Production Example 11; Production of 4-Amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]benzitrile >

10% palladium carbon (50 mg) was added to the mixture solution of 3-[N-(2-chlorobenzyl) amino]-4-nitrobenzitrile (261 mg), methanol (15 ml) and 1,4-dioxane (3 ml), and contact reduction was performed in a hydrogen environment at 3 atm. After the reaction, the reaction solution was separated through filtration using celite, and then the filtrate was concentrated through evaporation under reduced pressure. The obtained solid material was washed with ether, filtered and 4-amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]benzitrile (196 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.39 (2H, d, J = 5 Hz), 5.57 (1H, t, J = 5 Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.25 - 7.41 (3H, m), 7.44 - 7.54 (1H, m).

< Example 1; Synthesis of 1-(2-Bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (42) >

3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) and reduced iron (210 mg) were added to the mixture solution of acetic acid (1 ml) and ethanol (2 ml), then the suspension was refluxed for one hour while being stirred briskly. After the reaction, the reaction solution was cooled, separated through filtration using celite, and then the filtrate was concentrated through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and sodium hydrogencarbonate were added to the residuum, and the mixture separated into layers. After the organic layer was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure, and a brown residuum was obtained. The residuum was purified through flush column chromatography, and yellow crystal of 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (42) (160 mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (42)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.78 - 1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J = 8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 10 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10 Hz), 8.02 (1H, s).

mp = 134 - 135°C

< Example 2; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43) >

Colorless crystals of 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43) (160 mg) were obtained from 3-[N-(2-cyanobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) by using the same method as described in Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound (43)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.62 (2H, s), 6.57 - 6.63 (1H, m), 7.38 - 7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

mp = 132 - 134°C

< Example 3; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole (44) >

Yellow crystals of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole (44) (220 mg) were obtained from 3-[N-(2-chlorobenzyl) benzoylamino]-4-nitro

ethylbenzoate (460 mg) by using the same method as described in Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound (44)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.30 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.45 - 7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J = 1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 10 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

mp = 140 - 142°C

< Example 4; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (45) >

Colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (45) (160 mg) were obtained from 3-[N-(2-fluorobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (390 mg) by using the same method as described in Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound (45)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.78 - 1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J = 8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 10 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10 Hz), 8.02 (1H, s).

mp = 134 - 135°C

< Example 5; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (46) >

Colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (46) (160 mg) were obtained from 3-[N-(4-fluorobenzyl) butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (400 mg) by using the same method as described in Example 1.

[Physical Characteristics of the Compound (46)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J = 8 Hz), 1.40 (3H, t, J = 8 Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 8 Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J = 7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1, 8 Hz).

mp = 134 - 135 °C

< Example 6 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 1.

< Example 6-1; 6-Ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (47) >

[Physical Characteristics of the Compound (47)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 - 8.02 (2H, m), 8.60

(1H, d, J = 4 Hz).

mp = 84 - 85°C

< Example 6-2; 6-Ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (48) >

[Physical Characteristics of the Compound (48)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.39 (2H, s), 6.70 - 6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J = 8.5 and 1.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz).

mp = 142 - 146°C

< Example 6-3; 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (49) >

[Physical Characteristics of the Compound (49)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 7.5 Hz).

mp = 153 - 156°C

< Example 6-4; 1-(3-Methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (50) >

Colorless solid

[Physical Characteristics of the Compound (50)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.35 (2H, s), 6.79 - 6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.95 - 8.02 (2H, m).

< Example 6-5; 2-Cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (51) >

[Physical Characteristics of the Compound (51)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2 Hz).

mp = 122 - 126°C

< Example 6-6; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropylbenzimidazole (52) >

[Physical Characteristics of the Compound (52)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.39 (2H, m), 1.83 - 2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, td, J = 9, 2 Hz), 7.22 - 7.38 (1H, m), 7.43 - 7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 9, 2 Hz).

Mass (FAB): 308 (M+1)

IR (Nujol): 2210 cm^{-1}

< Example 6-7; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (53) >

[Physical Characteristics of the Compound (53)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.38 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.90 - 2.21 (2H, m), 2.21 - 2.24 (2H, m), 2.46 - 2.70 (2H, m), 3.52 - 3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.06 (1H, td, $J = 9, 2$ Hz), 7.23 (1H, td, $J = 9, 2$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2$ Hz) 8.01 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz).

mp = 111 - 113°C

< Example 6-8; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole (54) >

[Physical Characteristics of the Compound (54)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.87 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.22 - 1.47 (7H, m), 1.74 - 1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.08 (1H, td, $J = 9, 2$ Hz), 7.19 - 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2$ Hz) 8.00 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz).

< Example 7; 5-Carboxyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55) >

Ethanol (20 ml) and 10% sodium hydroxide aqueous solution (10.4 g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (2.8 g). The solution was then refluxed by heating for four hours. After cooling the reaction solution, the acidity of the solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. Crystals were collected, washed with water, dried through by evaporation under reduced pressure, and colorless solids of 5-carboxyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55) (2.46 g) were obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (55)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.5$ Hz) 8.20 (1H, s).

< Example 8 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 7.

< Example 8-1; 6-Carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (56) >

[Physical Characteristics of the Compound (56)]

Colorless solid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 0.97 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s).

< Example 8-2; 2-n-Butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (57) >

[Physical Characteristics of the Compound (57)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.5Hz).

< Example 8-3; 6-Carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (58) >

[Physical Characteristics of the Compound (58)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.04 – 1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (1H, t, J = 10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.11 (1H, s).

mp: 224 - 229°C.

< Example 8-4; 2-n-Butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (59) >

[Physical Characteristics of the Compound (59)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.26 – 1.48 (2H, m), 1.60 – 1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J = 9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J = 9, 2Hz), 7.20 – 7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 9Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J = 2Hz).

mp: 216 - 219°C.

< Example 9; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole Hydrochloride (60) >

A suspension was prepared by adding 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole (390mg) to methylene chloride (10ml) which included N,N-dimethylformamide (one drop). Oxalyl chloride (0.208ml) was dripped into the suspension over a period of a few minutes at room temperature. After stirring for two hours at the same temperature, the mixed material was concentrated under reduced pressure. Isopropyl ether was added to the residuum, which was then turned into powder. Thus, white powder of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (60) (450mg) was obtained. Because this material is unstable, it was used as a source material for the next process without purification.

< Example 10; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61) >

6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (400mg) was dissolved in methylene chloride (3ml) to which one drop of N,N-dimethylformamide had been added. Oxalyl chloride (0.208ml) was added to this solution at 5°C. After the obtained solution was stirred for one hour at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure. The residuum was dissolved in methylene chloride (3ml), which was then added at room temperature to a mixture solution prepared by adding 4-dimethylaminobenzylamine

hydrochloride (271mg) and triethylamine (1ml) to methylene chloride (10ml). The obtained reaction mixture was stirred for one hour at the same temperature, washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using thin film chromatography, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61) (215mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (61)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J = 7Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 7Hz), 2.76 (2H, t, J = 7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J = 5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 5Hz), 6.36 (1H, d, J = 7Hz), 6.72 (2H, d, J = 10Hz), 7.07 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J = 8Hz), 7.82 (1H, d, J = 1Hz).
mp: 155 - 156°C.

< Example 11; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62) (205mg) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) and 4-aminomorpholine (124mg).

[Physical Characteristics of the Compound (62)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 8Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J = 8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1, 8Hz).
mp: 195 - 197°C.

< Example 12; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole (63) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole (63) (160mg) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) and thiomorpholine (125mg).

[Physical Characteristics of the Compound (63)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 8Hz), 1.88 (2H, sextet, J = 8Hz), 2.78 (2H, t, J = 8Hz), 2.96 (4H, bt, J = 5Hz), 3.88 (4H, bt, J = 5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J = 1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J = 1, 8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8Hz).
mp: 160 - 162°C.

< Example 13; Synthesis of 2-n-Butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]

benzimidazole (64) >

By using the same method of Example 10, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (64) (230mg) was obtained from 6-carboxy-2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (200mg) and 2-aminomethylpyridine (126mg).

[Physical Characteristics of the Compound (64)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J = 8Hz), 1.42 (2H, sextet, J = 8Hz), 1.82 (2H, quintet, J = 8Hz), 2.82 (2H, t, J = 8Hz), 4.76 (1H, d, J = 5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.18 – 7.26 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J = 8Hz), 7.88 (1H, d, J = 1Hz), 8.56 (1H, dd, J = 1, 8Hz).

mp: 175 - 176°C.

< Example 14; Synthesis of 2-n-Butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (65) >

By using the same method of Example 10, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (65) (170mg) was obtained from 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-carboxybenzimidazole (100mg).

[Physical Characteristics of the Compound (65)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 8Hz), 1.35 (2H, sextet, J = 8Hz), 1.68 (2H, quintet, J = 8Hz), 2.78 (2H, t, J = 8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J = 10Hz), 7.56 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J = 1Hz).

mp: 195 - 198°C.

< Example 15; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole (66) >

1-(2-Chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (140mg) was added at room temperature to a solution which had been prepared by adding morpholine (298mg, a 30% methanol solution) to methylene chloride (10ml). After the reaction mixture was stirred for one hour at the same temperature, it was washed with water, dried and concentrated under reduced pressure. The residuum was recrystallized using ether and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole (66) (20mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (66)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.04 – 1.12 (2H, m), 1.25 – 1.32 (2H, m), 1.82 – 1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.22 – 7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 1Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J = 8Hz).

mp: 193 - 195°C.

< Example 16; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (67) >

By using the same method of Example 10, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (67) (95mg) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorobenzoyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (150mg) and 2-aminomethylpyridine (85mg).

[Physical Characteristics of the Compound (67)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 – 1.13 (2H, m), 1.24 – 1.32 (2H, m), 1.82 – 1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.20 – 7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J = 5Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s).
mp: 134 - 135°C.

< Example 17 >

The following compounds were synthesized by using the same method as described in Example 15.

< Example 17-1; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (68) >

[Physical Characteristics of the Compound (68)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.22 – 7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J = 9Hz), 8.05 (2H, m).
mp: 206 - 209°C.

< Example 17-2; 6-(2-Carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (69) >

[Physical Characteristics of the Compound (69)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.92 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.65 – 1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.21 – 7.71 (6H, m).
mp: 96°C.

< Example 17-3; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (70) >

[Physical Characteristics of the Compound (70)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.90 – 2.21 (2H, m), 2.25 – 2.37 (2H, m), 2.40 – 2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.05 (1H, t, J =

7.5Hz), 7.16 – 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.69 – 7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5Hz).
mp: 183 - 185°C.

< Example 17-4; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (71) >

[Physical Characteristics of the Compound (71)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.80 (2H, d, J = 5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.21 – 7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.64 – 7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.5 and 2Hz), 8.30 (1H, d, J = 2Hz), 8.56 (1H, d, J = 5Hz).
mp: 115 - 116°C.

< Example 17-5; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (72) >

[Physical Characteristics of the Compound (72)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J = unknown), 6.38 (1H, d, J = unknown), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35 – 7.49 (3H, m), 7.60 – 7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs).
mp: 99°C.

< Example 17-6; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (73) >

[Physical Characteristics of the Compound (73)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.54 (2H, d, J = 5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.44 (2H, t, J = 5Hz), 6.75 – 6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.5, 2Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.83 (1H, s).
mp: 131 - 134°C.

< Example 17-7; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (74) >

[Physical Characteristics of the Compound (74)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.06 – 7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.5 and 2Hz), 7.85 – 7.95 (3H, m).
mp: 168°C.

< Example 17-8; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (75) >

[Physical Characteristics of the Compound (75)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.49 (2H, d, J = 5Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, t, J = 7.5Hz), 9.03 (1H, t, J = 5Hz).
mp: 170 - 173°C.

< Example 17-9; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (76) >

[Physical Characteristics of the Compound (76)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.95 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.50 (2H, d, J = 5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 - 7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.67 - 7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J = 5Hz).
mp: 193 - 195°C.

< Example 17-10; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (77) >

[Physical Characteristics of the Compound (77)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.90 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15 - 7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.46 - 7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m).
mp: 143 - 146°C.

< Example 17-11; 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(homopiperidinocarbonyl)-2-n-propylbenzimidazole (78) >

[Physical Characteristics of the Compound (78)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.46 - 1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.19 - 7.29 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5Hz).
mp: 136 - 137°C.

< Example 17-12; 1-(3-Methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (79) >

[Physical Characteristics of the Compound (79)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.76 (2H, d, J = 5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78 - 6.84 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 - 7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5 Hz).
mp: 129 - 131 °C.

< Example 17-13; 2-n-Butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (80) >

[Physical Characteristics of the Compound (80)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07 - 7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5 Hz).

mp: 97 – 100 °C.

< Example 17-14; 1-(2-Chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (81) >

[Physical Characteristics of the Compound (81)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.43 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5 Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5 Hz).

mp: 167 - 168 °C.

< Example 17-15; 2-n-Butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (82) >

[Physical Characteristics of the Compound (82)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.44 (2H, d, J = 5 Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 6.85 - 6.97 (3H, m), 7.12 - 7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 7.5 and 2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5 Hz).

mp: 112 – 114 °C.

< Example 17-16; 2-Cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonylcarbamoyl)benzimidazole (83) >

[Physical Characteristics of the Compound (83)]

¹H-NMR (DMSO - d₆, δ): 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5 Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J = 5 Hz).

mp: 170 – 173 °C.

< Example 17-17; 2-[[1-(2-Chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole-6-yl]carbonylaminomethyl]-pyridine 1-Oxide (84) >

[Physical Characteristics of the Compound (84)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.81 (2H, d, J = 7.5

Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz), 7.77 - 7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 7.5 and 2 Hz).

mp: 204 - 207 °C.

< Example 17-18; 2-n-Butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)benzimidazole (85) >

[Physical Characteristics of the Compound (85)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 - 1.49 (2H, m), 1.77 - 1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5 Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J = 9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9 Hz), 7.13 (1H, t, J = 9 Hz), 7.19 - 7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 9 Hz), 7.60 (1H, br peak), 7.65 - 7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5 Hz).

mp: 154-155 °C.

< Example 18; Synthesis of 6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (86) >

6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) was suspended in t-butyl alcohol (5ml), then diphenylphosphoryl azide (0.19ml) and diisopropylethylamine (0.21ml) were added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 4 hours. Then, the solution was separated into layers using ethyl acetate and water. After the organic layer was washed with water and dried, it was concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using column chromatography with ethyl acetate/hexane (1/10 ~ 1/3), re-crystallized in ethyl acetate/hexane and 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (86) (165mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (86)]

Colorless crystal.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98 (3H, t, J = 8 Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1, 10 Hz), 7.08 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 10 Hz).

mp: 166 - 168 °C.

< Example 19; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87) >

Dichloromethane solution (1 mole concentration) (0.14ml) of titanium tetrachloride and triethylamine (0.36ml) were added to a tetrahydrofuran solution (4ml) of 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (200mg) at 0 °C, and the solution was stirred for two hours at 20°C. The reaction mixture was separated into layers using ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water, dried and concentrated under reduced pressure. The residuum was developed and purified using column chromatography with

ethyl acetate/hexane (1/10 ~ 1/3). The material was re-crystallized using ethyl acetate/hexane and 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87) (140mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (87)]

Colorless crystal

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (3H, t, J = 8 Hz), 1.90 (2H, sextet, J = 8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 8 Hz), 5.45 (2H, s), 6.42, (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 10 Hz).
mp: 124 – 126 °C.

< Example 20; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole (88) >

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (150mg) and triethylamine (61mg) were dissolved in methylene chloride (3ml). Methanesulfonyl chloride (70mg) was added to the mixture solution at room temperature, stirred for 1 hour, and then washed with diluted hydrochloric acid. After it was washed with water, it was dried and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The solid residuum was filtered using ether, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole (88) (124mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (88)]

¹H-NMR, (CDCl₃-CD₃OD, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98 - 7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz).
mp: 191 – 193 °C.

< Example 21 ; Synthesis of 6-Acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89) >

Acetic anhydride (62mg) was added to a methylene chloride (3ml) solution of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (150mg) and triethylamine (61mg) at room temperature, and the solution was stirred for one hour. After it was washed with water and dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was crystallized with ether, and 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89) (143mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (89)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.98 - 7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz).
mp: 180 – 182 °C.

< Example 22; Synthesis of 6-Amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (90) >

6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (700mg) was dissolved in a mixture solvent of methylene chloride (10ml) and trifluoroacetic acid

(1ml), and the solution was stirred for five hours at room temperature. A small amount of methylene chloride was added into the reaction solution, and the solution was washed with sodium carbonate aqueous solution. After it was dried, the solvent was removed through evaporation. The residuum was crystallized using a mixture solvent of normal hexane and ether, and 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (90) (455mg) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (90)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz).

mp: 121 – 122 °C.

< Example 23; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91) >

By using the same method as described in Example 21, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91) was produced.

[Physical Characteristics of the Compound (91)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.22 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.33 (1H, dt, J = 7.5 and 1.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 7.5 and 1.5 Hz), 8.50 (1H, s).

mp: 198 °C.

< Production Example 12; Production of 3-Acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate >

Acetyl chloride (9ml) was added to a mixture of 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (18.4g) and N,N-dimethylaniline (200ml) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 2 hours at room temperature. It was stirred for another 2 hours at 50°C. The reaction solution was poured into the cold 1N-hydrochloric acid, and then extraction was performed with ethyl acetate twice. After the organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid, then with water, and dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane = 1/10 ~ 1/4) and thus, 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (19.6g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.32 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8 and 8.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.19 (1H, s).

< Production Example 13; Production of 4-Nitro-3-phenylacetylamino-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 12, 4-nitro-3-phenylacetylamino-ethylbenzoate (3.30g) was obtained from 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (2.02g) and phenylacetyl chloride (1.87g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 - 7.49 (5H, m), 7.79 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.15 (1H, s).

< Production Example 14; Production of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

60% sodium hydride (0.406g) was added to an N,N-dimethylformamide (12ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.706g) in an ice bath, and the solution was stirred for 40 minutes at room temperature. Then an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 2-chlorobenzyl bromide (1.806g) was added and the solution was stirred for three hours at room temperature. The reaction mixture was poured into cold 1N-hydrochloric acid, then extraction was performed using ethyl acetate twice. The organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid, and then with water. After the solution was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane = 1/10 ~ 1/4), and oily 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.08g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.92 (3H, s), 4.28 - 4.45 (2H, m), 4.72 (1H, d, J = 14.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 14.5 Hz), 7.16-7.44 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4 Hz).

< Production Example 15; Production of 4-Nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.82g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.49g) and 2-(trifluoromethyl)benzyl bromide (1.69g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.96 (3H, s), 4.29-4.42 (2H, m), 4.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4 Hz).

mp: 153.5 - 158.0 °C.

< Production Example 16: Production of 4-Nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.52g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (1.71g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.91 (3H, s), 4.32 - 4.43 (2H, m), 4.42 (1H, d, J

= 14.6 Hz), 5.33 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4 Hz).

< Production Example 17; Production of 3-[N-(2-Cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitro-benzoic Acid 2-Cyanobenzyl Ester >

At room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3-acetylamino-4-nitro-benzoic acid (1.50g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.802g) and N,N-dimethylformamide (10ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. Next, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 2-cyanobenzyl bromide (3.93g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 30 minutes. In the reaction solution, ethyl acetate was poured, and precipitated crystals were separated through filtration. The obtained crystals were washed with ethyl acetate, then dissolved in chloroform. When the filtrate without solid materials was concentrated, 1.96g of yellow crystals of 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitro-benzoic acid 2-cyanobenzyl ester was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.92 (3H, s), 4.92 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.24 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.44 (2H, dd, J = 7.9 and 2.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 - 7.62 (2H, m), 7.63 - 7.71 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.4 and 1.8 Hz).

< Production Example 18; Production of 4-Amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate >

At room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.428g) and N,N-dimethylformamide (10ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. Then, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of isopropyl iodide (1.46g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 5 days at 100 °C. The reaction solution was poured into a mixture solution of diluted hydrochloric acid (80g) and ethyl acetate (80g), then separated into layers. The obtained organic layer was washed with water (50g), and concentrated under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 4/1) and a preliminarily purified material (0.260g) of 4-nitro-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate was obtained. Subsequently, under room temperature, ethanol (3ml) and acetic acid (2ml) were added to the 3-(N-i-propylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (0.260g). Further, reduced iron (0.519g) was added to the solution, and the solution was refluxed by heating for four hours. Using filter aid, solids were removed, and the filtrate was concentrated. Ethyl acetate (30ml) and diluted hydrochloric acid (30ml) were added to the residuum, and the solution was separated into layers. Its organic layer was washed with water and concentrated under reduced pressure. The residuum was purified using fractional thin film silica gel column chromatography (developing solvent: hexane/ethyl acetate = 1/1), and 0.06g of 4-amino-3-(N-i-

propylbutyrylamino)ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.54 - 1.62 (2H, m), 1.57 - 2.04 (2H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.45 (2H, s), 4.88 - 4.96 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9 Hz).

< Production Example 19; Production of 3-Nitro-4-phenylacetyl-amino-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 12, 3-nitro-4-phenylacetyl-amino-ethylbenzoate (6.00g) was obtained from 4-amino-3-nitro-ethylbenzoate (4.04g) and phenylacetyl chloride (3.74g).

< Production Example 20; Production of N-Benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide >

N,N'-carbonyldiimidazole (28.9g) was added to an N,N-dimethylformamide (300ml) solution of 3-acetyl-amino-4-nitro-benzoic acid (20.0g), and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Further, benzenesulfonamide (28.00g) and diazabicycloundecene (27.16g) were added to the solution and the solution was stirred for 4 days at 100°C. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Chloroform and 10% sodium hydroxide aqueous solution were added to the residuum, and the mixture was stirred briskly. 10% hydrochloric acid was added to the aqueous layer and the aqueous layer was neutralized. Chloroform was added and the solution was stirred briskly. The precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (14.4g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 6.93 (1H, dd, J = 1.8 and 9.0Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.52 (2H, br s), 7.65 (2H, t, J=7.5Hz), 7.74 (1H, t, J=7.5Hz), 7.98 - 7.82 (3H, m), 12.74 (1H, s).

< Production Example 21; Production of N-Benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide Potassium Salt >

20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (56.5g) and 4-bromomethylbiphenyl (11.5g) were added to a methanol (150ml) solution of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (10.0g), and the solution was stirred for 3 hours at 70 °C. The solution was cooled, its precipitated crystals were separated through filtration and dried, and 4.27g of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.65 (2H, d, J = 5.8Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.33 - 7.42 (4H, m), 7.57 - 7.71 (4H, m), 7.75 - 7.81 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.61 (1H, br t).

IR(Nujol): 1598 cm⁻¹

< Production Example 22; Production of N-Benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide Potassium Salt >

5% palladium / carbon (0.64g) was added to a mixture of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt (4.27g), 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (10.7g), and methanol (200ml). The solution was then stirred for 14 hours at 35°C under a hydrogen environment. The precipitated crystals were dissolved when a mixture solution of acetone and water (acetone/water = 5/2, 400ml) was added and its solids were separated through filtration. The filtrate was concentrated, the precipitated crystals were separated through filtration and dried, and thus, N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide potassium salt (3.15g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.31 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.85 (2H, s), 4.91 (1H, br t, J = 5.7Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.29 - 7.36 (4H, m), 7.43 - 7.47 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.65 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.73 - 7.76 (2H, m).

IR (Nujol): 1574 cm⁻¹

< Production Example 23; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

Oxyl chloride (1.25g) was dripped into a methylene chloride (15ml) solution of 4-acetylamino-3-nitro-benzoic acid (1.00g) and N,N-dimethylformamide (0.20g) under ice-chilled conditions. Furthermore, the solution was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated, diisopropyl ether was added, and crystals were formed. These crystals were added to a methylene chloride (15ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.483g) and triethylamine (0.35g). After the solution was stirred for 1 hour at room temperature, the organic layer was washed with water (100ml x twice), and with a sodium hydrogencarbonate aqueous solution (100ml). The organic layer was condensed and 0.99g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.33 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.0 and 7.2Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.71 (1H, dt, J = 1.8 and 7.8Hz), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 2.1 and 8.8Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.90 (1H, d, J = 8.0Hz), 10.47 (1H, s).

< Production Example 24; Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide >

5% palladium / carbon (2.53g) was added to a methanol (150ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (10.0g), and the solution was stirred for 15 hours at 60°C under a hydrogen environment. The solids were separated through filtration, the residuum, which was obtained by concentrating the filtrate, was purified using silica gel

column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 7/3), and thus, 8.02g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.9Hz), 5.09 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 1.9 and 8.2Hz), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.75 (1H, dt, J = 1.7 and 7.6Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.6Hz), 8.84 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.19 (1H, s).

< Production Example 25; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide >

4-Benzyloxybenzyl chloride (1.31g) and sodium hydrogencarbonate (1.18g) were added to an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.80g), and the solution was stirred for 2 hours at 90 °C. Chloroform and water were added into the reaction solution and extraction was performed using chloroform. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified using silica gel column chromatography, and thus, 0.434g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.07 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, t, J = 5.6Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.14 (2H, m), 7.25 (2H, dd, J = 3.4 and 7.4Hz), 7.32 (4H, t, 7.5Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.2Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.9 and 5.3Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.9Hz), 9.28 (1H, s).

< Production Example 26; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide >

3,4-Methylenedioxybenzyl chloride (0.962g) and sodium hydrogencarbonate (0.710g) were added to an N,N-dimethylformamide solution (10ml) of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.80g), and the solution was stirred for four hours at 80°C. Chloroform and water were added into the reaction solution and extraction was performed using chloroform. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and thus, 0.49g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.27 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.84 - 6.88 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.6 and 8.2Hz), 7.25 - 7.32 (3H, m), 7.76 (1H, dt, J = 1.2 and 7.6Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.90 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.28 (1H, s).

< Production Example 27; Production of N-(2-Pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide >

4-(4-Bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole (1.08g) and sodium hydrogencarbonate (0.710g) were added to a methanol (10ml) solution of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.800g), and the solution was stirred for 1 hour at 70°C. The reaction solution was concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and 0.830g of N-(Z-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.11 (3H, s), 4.43 - 5.56 (2H, m), 5.92 (1H, t, J = 5.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.6 and 8.1Hz), 7.22 (2H, dd, J = 1.9 and 8.1Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.47 (1H, dd, J = 1.9 and 5.2Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.9Hz), 9.34 (1H, s), 9.58 (1H, s).

< Production Example 28; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

N,N'-carbonyldiimidazole (14.45g) was added to an N,N-dimethylformamide (300ml) solution of 4-acetylamino-3-nitro-benzoic acid (10.00g), and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Then, benzenesulfonamide (14.03g) and diazabicycloundecene (13.58g) were added into the solution, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. After chloroform and water were added into the solution and the solution was separated into layers, the residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate / methanol = 4 / 1), and thus, 12.67g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (3H, s), 7.39 - 7.47 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.84 (2H, dd, J = 1.4 and 7.7Hz), 8.11 (1H, dd, J = 1.9 and 8.4Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.9Hz), 10.34 (1H, s).

< Production Example 29; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide >

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (12.67g) was dissolved with methanol (200ml) and water (30ml), and potassium hydrogencarbonate (7.59g) was added. The solution was hydrogenated with a 5% palladium/carbon (2.53g) catalyst under a hydrogen environment for 24 hours at 40°C. The solids were separated through filtration, the residuum, which was obtained by concentrating the filtrate, was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 4/1), and 6.72g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J = 1.8 and 8.3Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.61 (2H, t), 7.68 (1H, t), 7.96 (2H, d, J = 7.5Hz), 9.19 (1H, s).

IR (Nujol): 1682 cm⁻¹

< Production Example 30; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide (0.79g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g) and 2-nitrobenzyl bromide (0.52g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.08 (3H, s), 4.72 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.92 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.49 - 7.58 (3H, m), 7.60 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.86 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.37 (1H, s).

< Production Example 31; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide (0.38g) were obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g) and benzyl bromide (0.47g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.07 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.73 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.32 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.53 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.88 (2H, d, J = 7.7Hz), 9.29 (1H, s), 12.34 (1H, s).

< Production Example 32; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide >

A methanol (7ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.60g), 2,4-difluorobenzyl bromide (0.656g), and potassium hydrogencarbonate (0.423g) was stirred for 1 hour at 60°C. The reaction solution was concentrated, its residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and thus, 0.370g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.05 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.60 (1H, s), 7.02 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.06 (1H, s), 7.16 - 7.27 (3H, m), 7.38 - 7.51 (4H, m), 7.82 (2H, d, J = 7.2Hz), 9.27 (1H, s), 12.35 (1H, s).

< Production Example 33; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide (0.52g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-nitrobenzyl bromide (0.436g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.09 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.0Hz), 6.10 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.14 (1H, dd, J = 1.8 and 8.2Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.58 - 7.65 (4H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.92 (2H, dd, J = 1.4 and 7.4Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.7Hz), 9.36 (1H, s), 12.28 (1H, s).

< Production Example 34 ; Production of N-Benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide >

By using the method of Production Example 32, N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide (0.38g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-(4-bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole (0.45g).

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.10 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.3Hz), 5.96 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 1.7 and 8.2Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 - 7.61 (4H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.93 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 9.35 (1H, s), 9.58 (1H, s), 12.31 (1H, s).

< Production Example 35; Production of 3-Amino-2-nitro-ethylbenzoate >

A mixture of 3-acetylamino-2-nitro-benzoic acid (20.2g), 97% sulfuric acid (11.4g), and ethanol (300ml) was stirred for 23 hours as it was refluxed by heating. Under reduced pressure, 100ml of ethanol was removed through evaporation. After the solution was cooled down to room temperature, the reaction solution was poured into ice water (200ml) containing sodium hydrogencarbonate. Precipitated crystals were separated through filtration and washed with water. Furthermore, the crystals were dispersed in a 1 to 2 mixture solution (30ml) of ethyl acetate and hexane. The crystals were then separated through filtration, washed with hexane, and subsequently dried. 18.0g of 3-amino-2-nitro-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.41 (2H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.8 and 8.7Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8Hz).

< Production Example 36; Production of 3-Acetylamino-2-nitro-ethylbenzoate >

Acetyl chloride (13ml) was dripped into a solution of 3-amino-2-nitro-ethylbenzoate (2.98g) and N,N-dimethylaniline (20ml) in an ice bath. The solution was stirred for 48 hours at room temperature. The reaction solution made acidic by adding 10% hydrochloric acid, extraction was performed with ethyl acetate (twice), and the organic layer was washed with water (3 times). Under reduced pressure the solvent was removing and a residuum was obtained. Crystals were formed from the residuum by adding hexane. The crystals were separated through filtration, washed with hexane, dried, and thus, 3.30g of 3-acetylamino-2-

nitro-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t), 2.33 (3H, s), 4.42 (2H, q), 8.27 (1H, dd, J = 1.9 and 8.9Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.91 (1H, d, J = 8.9Hz), 10.54 (1H, br s).

< Production Example 37; Production of 4-Acetylamino-3-amino-ethylbenzoate >

Under a hydrogen environment, a mixture of 3-acetylamino-2-nitro-ethylbenzoate (149.4g), 5% palladium/carbon (14.9g), and ethanol (1500ml) was stirred for 15 hours. Solids were separated through filtration, a residuum was obtained by concentrating the filtrate, the obtained residuum was dissolved with a small amount of ethanol, and diisopropyl ether was added. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 114.4g of 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.27 (3H, t), 2.05 (3H, s), 4.23 (2H, q), 5.19 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 9.19 (1H, s).

< Example 24; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) >

Ethanol (20ml), acetic acid (11ml), and reduced iron (3.07g) were added into 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.07g), and the solution was refluxed for four hours. Solid were separated through filtration, and washed with ethanol. After the filtrate was concentrated, a sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the residuum, and extraction was performed with ethyl acetate. After it was dried, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 100/0 ~ 70/30) and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) (1.46g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(92)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.25 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz).

< Example 25; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-(N-methylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and methyl iodide (0.843g). Subsequently, by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93) (0.56g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(93)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.89 - 1.97 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.79 (3H, s), 4.38 - 4.44 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H,

dd, J = 8.4 and 1.5Hz.), 8.05 (1H, d, J = 1.4Hz).

< Example 26; Synthesis of 1-n-Butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (94) >

Under room temperature, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) was dripped into a slurry of 60% sodium hydride (0.428g) and N,N-dimethylformamide (10ml), and the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. Then, an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of n-butyl iodide (1.97g) was dripped into the solution and the solution was heated for 13 hours at 50°C. The reaction solution was poured into a mixture solution of diluted hydrochloric acid (70g) and ethyl acetate (70g) and extraction was performed. The obtained organic layer was washed with water (twice), dried, concentrated under reduced pressure, and a preliminarily purified material (2.59g) of 3-(N-n-butylbutyrylamino)-4-nitro-ethylbenzoate was obtained.

Subsequently, by using the method of Example 24, 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (94) (0.81g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(94)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.75 - 1.83 (2H, m), 1.91 - 1.98 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.4Hz).

< Example 27; Synthesis of 1-(3-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (95) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(3-chlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and 3-chlorobenzyl bromide (1.64g). Without purification, this material was changed to 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (95) (0.57g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (95)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.04 (1H, s), 7.21 - 7.29 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz).

< Example 28; Synthesis of 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (96) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-benzylbutyrylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and benzyl bromide (1.36g). Without purification, this material was changed to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (96) (0.97g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (96)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.83 - 1.91 (2H, m),

2.51 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.40 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz), 8.00 (1H, s).

< Example 29; Synthesis of 1-(4-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (97) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(4-chlorobenzyl)butylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-butyrylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.86g) and 4-chlorobenzyl bromide (1.64g). Without purification, this material was changed to 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (97) (1.06g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (97)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.83 - 1.92 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.36 (2H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.3 and 1.2Hz).

< Example 30; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (98) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (98) (1.32g) was obtained from 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.82g).

[Physical Characteristics of the Compound (98)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.53 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.58 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.75 - 7.97 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz).

< Example 31; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (99) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (99) (1.22g) was obtained from 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]ethylbenzoate (1.52g).

[Physical Characteristics of the Compound (99)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz).

< Example 32; Synthesis of 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (100) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(3,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-

ethylbenzoate (1.50g) and 3,4-dichlorobenzyl bromide (1.74g). Without purification, this material was changed to 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (100) (0.76g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (100)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.33 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 8.4 and 2.3Hz), 7.16 (2H, d, J = 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz).

< Example 33; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (101) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material (1.44g) of 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.51g) and 4-chloromethylbiphenyl (1.46g). Then by using the method of Example 24, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (101) (1.13g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (101)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.42 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.54 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.5Hz).

< Example 34; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (102) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2-methylbenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 2-methylbenzyl bromide (1.65g). Without purification, this material was changed to 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (102) (0.81g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (102)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.43 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz).

< Example 35; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (103) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.16g) and 2-methoxybenzyl chloride (1.44g). Then by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (103) (1.18g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (103)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 2.60 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, q, 7.2Hz), 5.36 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.5Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 36; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104) >

By using the method of Production Example 14, a preliminarily purified material of 3-[N-(4-methoxybenzyl)acetyl-amino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (1.60g) and 4-methoxybenzyl chloride (1.49g). Then by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104) (1.27g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (104)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.31 (2H, s), 6.84 (2H, m), 7.00 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 37; Synthesis of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (105) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]acetyl-amino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl bromide (1.93g). Without purification, this material was changed to 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (105) (0.89g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (105)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.50 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 6.7Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.5 and 7.3Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.57 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.69 - 7.78 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 0.8 and 8.1Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz).

< Example 38; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzoyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106) >

By using the method of Example 24, 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzoyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106) (1.75g) was obtained from 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetyl-amino]-4-nitro-benzoic acid 2-cyanobenzyl ester (3.33g).

[Physical Characteristics of the Compound (106)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.60 (3H, s), 5.55 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.41 - 7.48 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz).

< Example 39; Synthesis of 1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (107) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(biphenyl-2-ylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-bromomethylbiphenyl (1.47g). Without purification, this material was changed to 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (107) (1.31g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (107)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.39 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.27 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.21 (1H, dt, J = 9.0 and 2.1Hz), 7.32 - 7.39 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.3 and 1.9Hz), 7.46 - 7.51 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4 and 1.6Hz).

< Example 40; Synthesis of 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (108) >

By using the method of Production Example 14, 3-(N-benzylacetylamino)-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and benzyl bromide (1.02g). Without purification, this material was changed to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (108) (0.71g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (108)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.58 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 8.3 and 1.8Hz), 7.28 - 7.33 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 41; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (109) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(4-t-butylbenzyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 4-t-butylbenzyl bromide (1.35g). Without purification of this material, a preliminarily purified material (1.60g) of 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (109) was obtained by using the method of Example 24.

< Example 42; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (110) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2-naphthylmethyl)acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 2-naphthylmethyl bromide (1.32g). Without purification of this material, a preliminarily purified material (110) (1.28g) of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole was obtained by using the method of Example 24.

< Example 43; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole

(111) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)propionylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-nitro-3-propionylamino-ethylbenzoate (2.00g) and 4-chloromethylbiphenyl (2.28g). Without purification, this material was changed to 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (111) (2.07g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (111)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.43 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 - 7.36 (1H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.51 - 7.56 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 44; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (112) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-(2-chlorobenzyl)acetyl-amino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-acetyl-amino-3-nitro-ethylbenzoate (3.15g) and 2-chlorobenzyl bromide (3.85g). Without purification, this material was changed to 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (112) (2.54g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (112)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.43 (1H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.47 (1H, s).

< Example 45; Synthesis of 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (113) >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-(2,6-dichlorobenzyl)acetyl-amino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 2,6-dichlorobenzyl bromide (2.14g). Without purification, this material was changed to 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (113) (0.91g) by using the method of Example 24.

[Physical Characteristics of the Compound (113)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.64 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J = 7.6 and 8.5Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.1Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz).

< Example 46; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (114) >

Acetic acid (2ml) was added to 4-amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)-ethylbenzoate — (0.06g), and the solution was stirred for 14 hours at 90°C. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and 0.05g of 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-

propylbenzimidazole (114) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound(114)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.07 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.69 (6H, d, J = 6.9Hz), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.3Hz), 4.67 - 4.76 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7 and 1.5Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 47; Synthesis of 2-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115) >

60% sodium hydride (0.166g) was added to an N,N-dimethylformamide (10ml) solution of 4-nitro-3-phenylacetyl-amino-ethylbenzoate (0.924g) in an ice bath, and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. Methyl iodide (0.50ml) was added to the solution and the solution was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was poured into cooled 1N-hydrochloric acid, and extraction was performed with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with 1N-hydrochloric acid and then washed with water. After it was dried, its solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/hexane = 1/10 ~ 1/4), and thus, 4-nitro-3-[N-(methyl)phenylacetyl-amino]-ethylbenzoate (0.510g) was obtained. Ethanol (2ml), acetic acid (1ml), and reduced iron (0.240g) were added to this material (0.148g), and it was refluxed for 2 hours. After the solids were separated through filtration and its filtrate was concentrated, it was purified using fractional thin film silica gel chromatography (development solvent: chloroform/ethyl acetate = 2/1), and thus, 0.090g of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (115)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.63 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.21 - 7.26 (3H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 48; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (116) >

Under room temperature, an N,N-dimethylformamide (8ml) solution of 3-acetyl-amido-4-nitro-ethylbenzoate (1.50g) was dripped into the slurry of 60% sodium hydride (0.357g) and N,N-dimethylformamide (8ml), and the solution was stirred for 30 minutes. Next, an N,N-dimethylformamide (8ml) solution of 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.74g) was dripped into the solution, and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction solution was poured into the mixture solution of diluted hydrochloric acid (50g) and ethyl acetate (60g), and its layers were separated. Obtained organic layer was washed with water (50g) twice. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and 3.5g of preliminarily purified material of 3-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetyl-amino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained. Without purification, this material was dissolved with ethanol (23ml) and acetic acid (12ml), then reduced iron (3.32g) was added to the solution, and the

solution was refluxed by heating for 6 hours. Using filter aid, the solids were removed, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (60ml) and diluted hydrochloric acid (50ml) were added to the obtained residuum, and its layers were separated. The organic layer was washed with saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution (50g), then washed with water (50g) twice, and concentrated under reduced pressure. The obtained residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane / ethyl acetate = 4 / 1 ~ 1 / 1) and, 0.94g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (116) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (116)]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.56 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.41 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz)

< Example 49; Synthesis of 6-Carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (117) >

10% sodium hydroxide aqueous solution (3.57g), ethanol (5ml) and water (3.57g) were added to 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (1.06g), and the solution was refluxed by heating for 1 hour. The acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The solution was concentrated under reduced pressure, ethanol was added to its obtained residuum, and the inorganic acid (MU KI ENN) was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and 0.80g of residuum was obtained. The residuum was purified with silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate / methanol = 4 / 1), and 0.63g of 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (117) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (117)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.96 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.76 - 1.88 (2H, m), 3.10 - 3.23 (2H, m), 5.83 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.28 (1H, s)

< Example 50; Synthesis of 6-Carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118) >

By using the method of Example 49, 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118) (0.46g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (118)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.00 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.79 - 1.93 (2H, m), 3.06 (3H, t, J = 7.4Hz), 3.92 (3H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.31 (1H, s).

< Example 51; Synthesis of 6-Carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (119) >

By using the method of Example 49, 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (119) (0.045g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (0.045g).

[Physical Characteristics of the Compound (119)]

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.9S (3H, t, J = 7.4Hz), 1.61 (6H, d, J = 6.9Hz), 1.74 - 1.82 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.21 - 3.24 (2H, m), 4.78 - 4.83 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.26 (1H, s).

< Example 52; Synthesis of 1-n-Butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120) >

By using the method of Example 49, 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120) (0.60g) was obtained from 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.81g).

[Physical Characteristics of the Compound (120)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 - 1.41 (2H, m), 1.70 - 1.77 (2H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5 and 1.0Hz), 8.35 (1H, s), 13.13 (1H, s).

< Example 53; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) >

Ethanol (80ml) and 10% sodium hydroxide aqueous solution (37g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (10.0g), and the solution was refluxed for 4 hours. After the reaction solution was cooled, its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The sediment was gathered, washed with water, dried under reduced pressure, and thus, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (8.30g) was obtained.

< Example 54; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122) (0.72g) was obtained from 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.90g).

[Physical Characteristics of the Compound (122)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.60 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.57 (3H, t, J = 8.2Hz), 7.73 (2H, m), 12.57 (1H, s).

< Example 55; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (123) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (123) (0.98g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (1.17g).

[Physical Characteristics of the Compound (123)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.46 - 6.51 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 7.82 - 7.87 (1H, m), 7.91 (1H, s).

< Example 56; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (124) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (124) (1.07g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (1.22g).

[Physical Characteristics of the Compound (124)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.85 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.31 (1H, s), 13.3 (1H, br s).

< Example 57; Synthesis of 6-Carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (125) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (125) (0.55g) was obtained from 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.76g).

[Physical Characteristics of the Compound (125)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 8.07 (1H, s), 12.76 (1H, s).

< Example 58; Synthesis of 1-Benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (126) >

10% sodium hydroxide aqueous solution (3.61g), ethanol (5ml), and water (3ml) were added to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.97g), and the solution was refluxed by heating for one hour. The acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The solution was concentrated under reduced pressure, ethanol was added to the obtained residuum, and the inorganic salt was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (126) (0.85g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (126)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.73 - 1.81 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.3Hz), 5.59 (2H, s), 7.07 (2H, dd, J = 1.1 and 8.3Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.04 (1H, s).

< Example 59; Synthesis of 6-Carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127) >

By using the method of Example 58, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127) (0.35g) was obtained from 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (0.57g).

[Physical Characteristics of the Compound (127)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.94 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.70 - 1.79 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.4Hz), 5.59 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 4.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.02 (1H, s).

< Example 60; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128) >

By using the method of Example 58, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128) (0.35g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.61g).

[Physical Characteristics of the Compound (128)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.55 - 7.62 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.0Hz), 12.66 (1H, s).

< Example 61; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) >

Ethanol (15ml) and 5% sodium hydroxide aqueous solution (10.6g) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.456g), and the solution was refluxed for 1 hour. After the reaction solution was cooled, its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The sediment was gathered, washed with water, dried under reduced pressure, and thus, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (0.645g) was obtained.

< Example 62; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (129) >

10% sodium hydroxide aqueous solution (3.10g) and ethanol (10ml) were added to 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.94g), and the solution was refluxed by heating for 1 hour. Its acidity was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. The precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.68g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (129) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (129)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.52 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4 and 2.1Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.98 (1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 63; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (130) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (130) (0.83g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.10g).

[Physical Characteristics of the Compound (130)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.53 (3H, s), 5.61 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.62 (5H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 12.72 (1H, br s).

< Example 64; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (131) >

By using the method of Example 53, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (131) (0.55g) was obtained from 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.34g).

[Physical Characteristics of the Compound (131)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.22 (9H, s), 2.57 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.06 (1H, s), 12.71 (1H, s).

< Example 65; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (132) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (132) (0.49g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (0.81g).

[Physical Characteristics of the Compound (132)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.41 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.71 (1H, s).

< Example 66; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (133) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (133) (1.00g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.63g).

[Physical Characteristics of the Compound (133)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.55 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.77 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.99 (1H, s), 12.65 (1H, br s).

< Example 67; Synthesis of 6-Carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (134) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (134) (0.99g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.27g).

[Physical Characteristics of the Compound (134)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.86 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.33 (1H, s), 13.25 (1H, br t).

< Example 68; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole (135) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole (135) (0.74g) was obtained from 6-

ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole (0.89g).

[Physical Characteristics of the Compound (135)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.44 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.64 - 7.70 (3H, m), 7.77 - 7.83 (2H, m), 7.89 (2H, s), 7.90 (1H, s), 12.71 (1H, s).

< Example 69; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136) (1.14g) was obtained from 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (2.04g).

[Physical Characteristics of the Compound (136)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.54 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.8 and 1.2Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 6.7Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.70 (1H, s).

< Example 70; Synthesis of 6-Carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137) (1.07g) was obtained from 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.31g).

[Physical Characteristics of the Compound (137)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.32 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.26 (1H, dt, J = 7.7 and 1.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.5 and 1.3Hz), 7.36 (1H, dt, J = 7.5 and 0.7Hz), 7.40 - 7.46 (1H, m), 7.46 - 7.52 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.9 and 1.5Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.72 (1H, s).

< Example 71; Synthesis of 1-Benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (138) >

By using the method of Example 53, 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (138) (0.59g) was obtained from 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.71g).

[Physical Characteristics of the Compound (138)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.32 - 7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.4 and 1.3Hz), 8.06 (1H, s), 12.75 (1H, s).

< Example 72; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (139) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (139) (0.80g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (1.28g).

[Physical Characteristics of the Compound (139)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.61 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.46 - 7.52 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 - 7.92 (4H, m), 8.09 (1H, s), 12.68 (1H, s).

< Example 73; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140) (1.70g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (2.07g).

[Physical Characteristics of the Compound (140)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.32 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.78 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.73 (1H, s).

< Example 74; Synthesis of 5-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141) >

By using the method of Example 53, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141) (2.48g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (3.70g).

[Physical Characteristics of the Compound (141)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.71 (1H, br s).

< Example 75; Synthesis of 5-Carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142) >

By using the method of Example 53, 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142) (0.15g) was obtained from 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.26g).

[Physical Characteristics of the Compound (142)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 5.91 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 7.2 and 1.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.55 - 7.62 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.24 (1H, dd, J = 7.4 and 1.6Hz), 12.69 (1H, s).

< Example 76; Synthesis of 2-Benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143) >

By using the method of Example 53, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143) (0.488g) was obtained from 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.635g).

[Physical Characteristics of the Compound (142)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.27 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.06 (1H, t), 7.10 - 7.29 (6H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.4 and 8.6Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.71 (1H, br s).

< Example 77; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (144) >

By using the method of Example 53, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (144) (0.780g) was obtained from 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (1.00g).

[Physical Characteristics of the Compound (144)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.29 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.15 (1H, m), 7.19 – 7.29 (5H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, s), 12.73 (1H, br s).

< Example 78; Synthesis of 2-Benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (145) >

By using the method of Example 53, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (145) (0.40g) was obtained from 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.50g).

[Physical Characteristics of the Compound (145)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.28 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.08 – 7.22 (6H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.6Hz), 8.22 (1H, s), 12.72 (1H, br s).

< Example 79; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (146) >

By using the method of Example 53, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (146) (0.35g) was obtained from 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (0.48g).

[Physical Characteristics of the Compound (146)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.30 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 – 7.22 (6H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.78 (1H, br s).

< Example 80; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (147) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (147) (0.483g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.690g).

[Physical Characteristics of the Compound (147)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.87 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.98 (2H, d, J = 0.7Hz), 8.32 (1H, s), 13.15 (1H, s).

< Example 81; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-

trifluoromethylbenzimidazole (148) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (148) (0.270g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.38g).

[Physical Characteristics of the Compound (148)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.80 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 6.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.45 (1H, s).

< Example 82; Synthesis of 5-Ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149) >

Reduced iron (6.64g), ethanol (48ml) and acetic acid (24ml) were added to 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (3.00g), and the solution was refluxed by heating for 12 hours. Solid materials were removed using filter aid, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethanol (100ml) and 35% hydrochloric acid (5.2g) were added to the residuum and the solution was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate (6.3g). The filtrate obtained through filtration was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (70ml) and water (70ml) were added to the obtained residuum, and the solution was separated. The organic layer was washed with water three times and extraction was performed on the aqueous layer using ethyl acetate three times. By concentrating the obtained organic layer under reduced pressure, 1.53g of 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149) powder was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (149)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.67 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.4 Hz).

< Example 83; Synthesis of 2-Benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150) >

A mixture of 3-nitro-4-phenylacetyl-amino-ethylbenzoate (3.60g), ethanol (47ml), acetic acid (23ml) and reduced iron (6.4g) was refluxed by heating for four hours. Solids were separated through filtration and the filtrate was concentrated. Ethanol (50ml) and 35% hydrochloric acid (5g) were added to the residuum and the solution was stirred for 40 hours as it was refluxed by heating. The solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate and chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure and then purified using silica gel column chromatography. Thus, 2.30g of 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (150)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.26 (2H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.22 – 7.36 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.5 and 8.6Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Examples 84 and 85; Syntheses of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (151) and 5-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152)

N,N-dimethylformamide (15ml), 2-nitrobenzyl bromide (1.59g) and sodium hydrogencarbonate (1.23g) were added to 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.00g) and the solution was heated for one hour at 60°C. After adding ethyl acetate (70ml) and water (70ml) and separating the solution, the organic layer was washed with water three times and extraction was performed on the aqueous layer using ethyl acetate three times. By concentrating the obtained organic layer under reduced pressure, a mixture of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole and 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole was obtained. Purification using medium pressure silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 1/4~ 0/100) produced 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (151) (0.614g) and 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152) (0.259g).

[Physical Characteristics of the Compound (151)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.56 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.84 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.44 – 7.53 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.88 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 8.3 and 1.5Hz), 8.30 (1H, dd, J = 7.9 and 1.5Hz).

[Physical Characteristics of the Compound (152)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.56 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.80 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 7.6 and 1.0Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.45 – 7.53 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Examples 86 and 87; Syntheses of 2-Benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (153) and 2-Benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (154) >

By using the method of Examples 84 and 85, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (153) (1.06g) and 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (154) (0.640g) were obtained from 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (2.37g) and 2-chlorobenzyl bromide (3.94g).

[Physical Characteristics of the Compound (153)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.83 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.23 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.36 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.11 – 7.45 (7H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 1.2 and 8.6Hz).

[Physical Characteristics of the Compound (154)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.25 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.33 (2H, s), 6.22 (1H, d, J = 6.9Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.12 – 7.28 (7H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.4Hz).

< Examples 88 and 89; Syntheses of 2-Benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (155) and 2-Benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (156) >

By using the method of Examples 84 and 85, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (155) (0.49g) and 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (156) (0.52g) were obtained from 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (2.37g) and 2,4-dichlorobenzyl bromide (4.45g).

[Physical Characteristics of the Compound (155)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t), 4.24 (2H, s), 4.37 (2H, q), 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12 – 7.24 (5H, m), 7.41 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.4Hz).

[Physical Characteristics of the Compound (156)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.25 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.28 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.9 and 8.4Hz), 7.08 – 7.28 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.3 and 8.3Hz), 8.56 (1H, d, J = 0.9Hz).

< Example 90; Synthesis of 5-Ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (157) >

To a methanol (100ml) solution of 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (4.00g), 5% palladium/carbon (0.50g) was added, and the solution was stirred for 12 hours at 50°C under a nitrogen environment. Solids were separated through filtration. Concentration of the filtrate produced 3,4-diamino-ethylbenzoate. Trifluoroacetic acid (20ml) was added to this material, and the solution was stirred for two hours at 60°C. The reaction solution was concentrated and chloroform was added. Precipitated crystals were separated through filtration and dried. Thus, 4.46g of 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (157) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (157)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J = 7.0Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.7Hz), 8.33 (1H, s).

< Examples 91 and 92; Syntheses of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (158) and 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159) >

By using the method of Examples 84 and 85, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (158) (0.69g) and 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159) (0.38g) were obtained from 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (2.00g) and 4-bromomethylbiphenyl (10.08g).

[Physical Characteristics of the Compound (158)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t), 4.38 (2H, q), 5.64 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.52 – 7.57 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.09 (2H, dd, J = 1.4 and 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.1Hz).

[Physical Characteristics of the Compound (159)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t), 4.40 (2H, q), 5.59 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34

(2H, t, J = 6.2Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.53 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J = 1.3 and 9.1Hz), 8.65 (1H, s).

< Production Example 38; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole >

Tetrahydrofuran (20ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (2.66g) was slowly added to a tetrahydrofuran (20ml) solution of aluminum lithium hydride (1.54g). Further, the solution was stirred for one hour at room temperature. By adding tetrahydrofuran (30ml), the reaction solution was diluted. By adding a saturated sodium sulfate aqueous solution, the aluminum lithium hydride was decomposed, solidified and the tetrahydrofuran layer was separated. The solvent was removed through evaporation. Purification using silica gel column chromatography produced 1.45g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.53 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 39; Production of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole >

By using the method of Production Example 38, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.72g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (5.30g) and aluminum lithium hydride (2.17g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.30 – 7.37 (2H, m), 7.42 (2H, t), 7.51 – 7.56 (4H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 40; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole Hydrochloride >

Thionyl chloride (5ml) was added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (3.56g), and the solution was stirred for 20 minutes at room temperature and then for 20 minutes at 80°C. After excess thionyl chloride was removed through evaporation under reduced pressure, the residuum was dissolved in chloroform (10ml), and crystallization was performed by adding hexane. The crystals were separated through filtration, washed in hexane, and dried. Thus, 4.07g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.01 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.24 – 7.29 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4Hz).

< Production Example 41; Production of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole >

Thionyl chloride (2ml) was added to a chloroform solution (30ml) of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.62g), and the solution was stirred for one hour at 60°C. A sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added and the reaction was halted. The chloroform layer was washed with water and dried. After removing the solvent through evaporation under reduced pressure, ethyl acetate was added and crystallization was performed. After the crystals were separated through filtration and washed with ethyl acetate, they were dried and thus, 2.04g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.67 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.31 – 7.38 (3H, m), 7.43 (2H, t), 7.52 – 7.58 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 42; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole >

Manganese dioxide (3.46g) was added to a toluene (100ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole (3.46g). As it is being dehydrated using the molecular sieves 4A, the toluene was refluxed by heating for 3.5 hours. The solids were separated and washed with chloroform. The filtrate was concentrated and 3.35g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.61 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.27 (1H, t), 7.48 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.3Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 10.02 (1H, s).

IR(KBr): 1676cm⁻¹.

mp: 124.1- 125.2°C.

< Production Example 43; Production of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile >

Potassium cyanide (0.450g) and 18-crown-6 (0.450g) were added to a dimethylsulfoxide (10ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (1.20g) and the solution was stirred for 18 hours at room temperature. Chloroform, water and a small amount of aqueous ammonia were added, and extraction was performed. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 20/1) and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile (0.500g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.09

(1H, t), 7.10 – 7.19 (2H, m), 7.23 (1H, t), 7.44 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2Hz).

< Production Example 44; Production of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole >

To 4-amino-3-(2-chlorobenzyl)amino-benzoic acid (0.490g), which was synthesized using the method described in U.S. Patent No. 5294631, 98%, formic acid (0.5ml) was added, and the solution was refluxed for one hour. The solids which precipitated in the reaction solution were collected. After washing them with water, they were dried and thus, 0.468g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.69 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 1.5 and 7.7Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.7 and 7.5Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.3 and 7.9Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.09 (1H, s), 8.54 (1H, s), 12.8 (1H, br s).

< Example 93; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) >

2-Chlorobenzyl bromide (100g) was added to an ethanol (750ml) solution of 4-acetyl-amino-3-amino-ethylbenzoate (86.0g) and potassium carbonate (37.3g), and the solution was stirred for 14 hours at 60°C. Solids were separated through filtration and the filtrate was concentrated to 500ml under reduced pressure. 35% hydrochloric acid (38.7g) was added and the solution was stirred for two hours at 60°C. After solids were separated through filtration and the solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate, the ethanol was removed through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added, and extraction was performed (three times). After the organic layer was washed with water and dried, the solvent was removed through evaporation until the organic layer became 300ml in volume. Precipitated crystals were separated through filtration and were recrystallized through ethanol. Thus, 54.3g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole was obtained. Furthermore, crystals were obtained by collecting and concentrating all filtrates. The crystals were recrystallized with ethanol. Thus, 18.1g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (92)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.25 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 1.5 and 8.4Hz).

mp: 126.0 – 127.0°C.

< Example 94; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) >

A 10% sodium hydroxide aqueous solution (240g) and ethanol (200ml) were added to 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (60.0g), and the solution was refluxed by heating for two hours. After cooling down, the acidity of the reaction solution was adjusted to pH 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated

through filtration, dried and 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121) (54.7g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (121)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.95 (1H, s).

mp: 300.8 - 303.0°C.

< Example 95; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic Acid (160) >

To 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile (0.500g), 10% hydrochloric acid was added, and the solution was refluxed by heating for 15 hours. It was neutralized with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/ethanol = 9/1 ~ 4/1). Thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid (160) (0.170g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (160)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.42 (3H, s), 3.56 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.33 (1H, d), 6.96 (1H, t), 7.03 (1H, s), 7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.62 (1H, d), 8.90 (1H, br s).

< Example 96; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl Acrylate (161) >

Triphenylphosphoranyl-methyl acetate (4.49g) was added to a 1,4-dioxane (50ml) solution of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole (2.73g), and the solution was stirred for six hours as it was refluxed by heating. After the reaction solution was cooled, the solvent was removed through evaporation under reduced pressure and the residuum was purified using silica gel chromatography (eluate: chloroform/methanol = 9/1). Thus 7.43g of a preliminarily purified material of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl acrylate (161) was obtained. This preliminarily purified material was immediately used for the following reaction.

< Example 97; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic Acid (162) >

The above-mentioned preliminarily purified material, 3.29g, of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-methyl acrylate was dissolved in ethanol (20ml), 5% sodium hydroxide aqueous solution (10.1g) was added, and the solution was refluxed for two hours. The reaction solution was neutralized with a hydrochloric acid aqueous solution, and a residuum was obtained by concentrating the solvent under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel chromatography (eluate: chloroform/methanol = 9/1 ~ 6/1), and thus, 1.10g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (162) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (162)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 15.9Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.25 (1H, t), 7.35 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.60 – 7.70 (3H, m), 7.99 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

< Example 98; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (45.8g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (950ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (45.0g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, benzenesulfonamide (47.1g) and diazabicycloundecene (35.0g) were added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water (300ml) and methanol (200ml) were added to the residuum, and moreover, 35% hydrochloric acid was added to adjust the acidity of the solution to pH5.5. Precipitated crystals were separated through filtration, washed with a mixture solution (200ml) of methanol and water (1/1), dried and thus, 38.4g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole was obtained. In addition, water was added to filtrates and crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, washed with water, dried and thus, 13.3g of the material was obtained. Both sets of crystals were gathered and dissolved by adding acetone (3300ml) and water (900ml) and by heating. The solvent was removed by 200ml through evaporation as this solution was heated. Then the solution was cooled. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 33.8g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (163)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.53 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.11 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.90 (1H, m), 8.09 (2H, m), 8.11 (1H, s), 11.84 (1H, br s).

IR(KBr): 1684, 1448cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 440(M+1).

mp: 273.5 – 274.3°C.

< Example 99; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (164) >

By using the method of Example 98, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (164) (0.473g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-carboxybenzimidazole (0.600g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.546g), benzenesulfonamide (0.529g) and diazabicycloundecene (0.512g).

[Physical Characteristics of the Compound (164)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.29 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.59 (2H, s),

7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33 – 7.37 (1H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.59 – 7.71 (SH, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.98 – 8.02 (2H, m), 8.21 (1H, s), 12.43 (1H, br s).
IR(KBr): 1684cm⁻¹.
mp: 149.5 – 157.0°C.

< Example 100; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (165) >

By using the method of Example 98, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (165) (0.480g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), benzenesulfonamide (0.470g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (165)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.53 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.22 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9 and 0.9Hz), 7.63 (2H, t), 7.71 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.3Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.4Hz), 12.50 (1H, br s).

IR(KBr): 1685cm⁻¹.

mp: 137.0 – 138.5°C.

< Example 101; Synthesis of 5-(4-Benzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166) >

By using the method of Example 98, 5-(4-benzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166) (0.520g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 4-chlorobenzenesulfonamide (0.573g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (166)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.21 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.45 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (3H, d, J = 8.6Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.18 (1H, s), 12.58 (1H, br s).

IR(KBr): 1619cm⁻¹.

mp: 261.5 – 263.0°C.

< Example 102; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (167) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (167) (0.352g) was obtained from 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 2-naphthalenesulfonamide (0.620g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (167)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.48 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.66 –

7.75 (3H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.68 (1H, s), 12.55 (1H, br s).

IR(KBr): 1685cm⁻¹.

mp: 236.5 – 238.0°C.

< Example 103; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168) (0.564g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), methanesulfonamide (0.316g) and diazabicycloundecene (0.506g).

[Physical Characteristics of the Compound (168)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 3.35 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.23 (1H, t), 7.34 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5Hz), 11.94 (1H, br s).

IR(KBr): 1670cm⁻¹.

mp: 302.0 – 303.0°C.

< Example 104; Synthesis of 6-(Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (169) >

By using the method of Example 98, 6-(butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (169) (0.595g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), 1-butanefulfonamide (0.456g) and diazabicycloundecene (0.506g).

[Physical Characteristics of the Compound (169)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.49 (2H, m), 5.60 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.35 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.86 (1H, br s).

IR(KBr): 1684cm⁻¹.

mp: 214 – 217.0°C.

< Example 105; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (170) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (170) (0.309g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-octanesulfonamide (0.406g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (170)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.13 – 1.28 (8H, m), 1.32 – 1.41 (2H, m),

1.62 – 1.71 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 8.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.12 (1H, s), 11.86 (1H, s).

IR(KBr): 1674cm⁻¹.

mp: 180.0 - 183.0°C.

< Example 106; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (171) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (171) (0.417g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-propanesulfonamide (0.328g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (171)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (6H, d, J = 6.9Hz), 2.50 (3H, s), 3.81 – 3.87 (1H, m), 5.62 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.12 (1H, s), 11.83 (1H, s).

IR(KBr): 1670cm⁻¹.

mp: 215.0 – 217.5°C.

< Example 107; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172) (0.349g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-butanesulfonamide (0.273g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (172)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.36 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.72 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.60 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.68 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.97 (1H, s).

IR(KBr): 1676cm⁻¹.

mp: 219.5 - 222.5°C.

< Example 108; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-butanesulfonamide (0.364g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (173)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 – 1.42 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.90 (1H, s).

IR(KBr): 1670cm⁻¹.

mp: 222.0 – 223.0°C.

< Example 109; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbonyl)-2-ethylbenzimidazole (174) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbonyl)-2-ethylbenzimidazole (174) (0.300g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.340g), 1-butanefulfonyl (0.300g) and diazabicycloundecene (0.320g).

[Physical Characteristics of the Compound (174)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.35 – 1.44 (2H, m), 1.64 – 1.72 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.67 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.01 (1H, s).

IR(Nujol): 1687, 1682cm⁻¹.

mp: 171.8-173.0°C.

< Example 110; Synthesis of 6-Benzenefulfonylcarbonyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175) >

By using the method of Example 98, 6-benzenefulfonylcarbonyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175) (0.508g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.483g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.396g), benzenefulfonyl (0.383g) and diazabicycloundecene (0.371g).

[Physical Characteristics of the Compound (175)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.81 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (6H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7 and 1.4Hz), 7.96 – 8.01 (3H, m), 8.42 (1H, s), 12.65 (1H, s).

IR(KBr): 1685cm⁻¹.

mp: 164.5 – 167.0°C.

< Example 111; Synthesis of 5-Benzenefulfonylcarbonyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176) >

By using the method of Example 98, 5-benzenefulfonylcarbonyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176) (0.286g) was obtained from 1-(biphenyl-4-

ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (0.270g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.221g), benzenesulfonamide (0.214g) and diazabicycloundecene (0.207g).

[Physical Characteristics of the Compound (176)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.79 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.59 – 7.67 (6H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.4Hz), 8.49 (1H, s), 12.69 (1H, s).

IR(KBr): 1699cm⁻¹.

mp: 248.5 - 251.0°C.

< Example 112; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177) >

By using the method of Example 98, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177) (0.730g) was obtained from 6-carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (0.930g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.972g), benzenesulfonamide (0.942g) and diazabicycloundecene (0.906g).

[Physical Characteristics of the Compound (177)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.22 – 7.38 (2H, m), 7.54 – 7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.11 (1H, s).

White Powder

< Example 113; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (178) >

By using the method of Example 98, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (178) (1.05g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (1.10g), N,N'-carbonyldiimidazole (1.09g), benzenesulfonamide (1.06g) and diazabicycloundecene (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (178)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.47 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.46 – 6.55 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.52 – 7.66 (6H, m), 7.69 (1H, t), 7.93 (2H, d, J = 7.9Hz), 12.17 (1H, br s).

IR(KBr): 1687cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 466(M+1).

mp: 243.1 – 244.3°C.

< Example 114; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (179) >

By using the method of Example 98, N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]acrylamide (179) (0.09g) was obtained from 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid (0.170g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.175g),

benzenesulfonamide (0.170g) and diazabicycloundecene (0.164g).

[Physical Characteristics of the Compound (179)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.44 (3H, s), 3.57 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.52 – 7.59 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.84 (2H, d, J = 7.4Hz), 12.28 (1H, br s).

IR(KBr): 1719cm⁻¹.

mp: 236.2 – 237.8°C.

< Example 115; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180) >

Dichloromethane (150ml) and a few drops of N-dimethylformamide were added to 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (9.00g), and the solution was chilled with ice. Oxalyl chloride (6.84g) was dripped into the solution, which was then stirred for a few minutes. After the solution was further stirred for 1.5 hours at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure to a third of its original volume. Precipitants were collected and added to a dichloromethane (200ml) solution of 2-aminomethylpyridine (2.69g) and triethylamine (7.34g) over a few doses while it was chilled with ice. After the solution was stirred for 15 hours, the reaction solution was washed with water three times, and was further washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and crystals were formed using ethyl acetate. When crystals were separated through filtration and dried, 4.35g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (180)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.62 – 7.79 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm⁻¹.

mp: 204.5 – 206.5°C.

< Example 116; Synthesis of 1-Methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (181) >

By using the method of Example 115, 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (181) (0.213g) was obtained from 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (0.402g), oxalyl chloride (0.468g), 2-aminomethylpyridine (0.199g) and triethylamine (0.559g).

[Physical Characteristics of the Compound (181)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.92 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.5 and 7.5Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 –

7.77 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.58 (1H, dd, J = 4.9 and 0.9Hz).

IR(KBr): 1647cm⁻¹.

mp: 140.5 - 141.5°C.

< Example 117; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (182) >

By using the method of Example 115, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (182) (0.164g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), oxalyl chloride (0.253g), 2-aminomethylpyridine (0.108g) and triethylamine (0.302g).

[Physical Characteristics of the Compound (182)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.20 – 7.27 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J = 0.9 and 8.1Hz), 7.64 (1H, s), 7.65 – 7.69 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1646cm⁻¹.

mp: 156.5 - 157.5°C.

< Example 118; Synthesis of 2-n-Propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (183) >

By using the method of Example 115, 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (183) (0.020g) was obtained from 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (0.095g), oxalyl chloride (0.100g), 2-aminomethylpyridine (0.039g) and triethylamine (0.097g).

[Physical Characteristics of the Compound (183)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (6H, d, J = 7.1Hz), 1.87 – 1.93 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.69 – 4.75 (1H, m), 4.80 (2H, d, J = 4.9Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.3 and 2.1Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.62 – 7.77 (4H, m), 8.21 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.5Hz).

IR(KBr): 1631cm⁻¹.

mp: 155.0 - 156.9°C.

< Example 119; Synthesis of 1-n-Butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (184) >

By using the method of Example 115, 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (184) (0.283g) was obtained from 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.487g), 2-aminomethylpyridine (0.208g) and triethylamine (0.582g).

[Physical Characteristics of the Compound (184)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.46 (2H, m),

1.76 – 1.83 (2H, m), 1.92 – 2.00 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.3 and 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63 – 7.76 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1631cm⁻¹.

mp: 105.8 – 107.2°C.

< Example 120; Synthesis of 1-(3-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (185) >

By using the method of Example 115, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (185) (0.311g) was obtained from 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (0.580g), oxalyl chloride (0.407g), 2-aminomethylpyridine (0.173g) and triethylamine (0.486g).

[Physical Characteristics of the Compound (185)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.85 – 1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.02 (1H, s), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.63 – 7.73 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1643cm⁻¹.

mp: 157.7 – 158.8°C.

< Example 121; Synthesis of 1-Benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (186) >

By using the method of Example 115, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (186) (0.350g) was obtained from 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (0.850g), oxalyl chloride (0.949g), 2-aminomethylpyridine (0.404g) and triethylamine (1.132g).

[Physical Characteristics of the Compound (186)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.83 – 1.92 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 6.5Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.1 and 2.1Hz), 7.18 – 7.34 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.65 – 7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.2Hz).

IR(KBr): 1642cm⁻¹.

mp: 121.9 – 123.1°C.

< Example 122; Synthesis of 1-(4-Chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (187) >

By using the method of Example 115, 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (187) (0.089g) was obtained from 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole (0.547g), oxalyl chloride (0.384g), 2-aminomethylpyridine (0.163g) and triethylamine (0.458g).

[Physical Characteristics of the Compound (187)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.84 – 1.92 (2H, m), 2.77 – 2.83 (2H, m), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.22 (1H, dd, J = 6.4 and 0.4Hz), 7.27 (2H, dd, J = 8.3 and 1.3Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.62 – 7.73 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 0.8Hz).

IR(KBr): 1643cm⁻¹.

mp: 158.8 – 161.0°C.

< Example 123; Synthesis of 2-Benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (188) >

By using the method of Example 115, 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (188) (0.171g) was obtained from 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole (0.310g), oxalyl chloride (0.295g), 2-aminomethylpyridine (0.108g) and triethylamine (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (188)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.66 (3H, t), 4.35 (2H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.21 – 7.37 (7H, m), 7.66 (1H, br t), 7.67 – 7.73 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1632cm⁻¹.

mp: 168.5 – 169.5°C.

< Example 124; Synthesis of 1-(2,6-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (189) >

By using the method of Example 115, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (189) (0.040g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), oxalyl chloride (0.472g), 2-aminomethylpyridine (0.201g) and triethylamine (0.188g).

[Physical Characteristics of the Compound (189)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.62 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.62 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J = 7.1 and 2.2Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 – 7.71 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.6Hz).

IR(KBr): 1635cm⁻¹.

mp: 225.7 – 226.9°C.

< Example 125; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (190) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (190) (0.713g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (0.970g), oxalyl chloride (0.736g), 2-aminomethylpyridine (0.261g) and triethylamine (0.726g).

[Physical Characteristics of the Compound (190)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.54 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.34 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.62 (1H, br s), 7.68 (1H, dt, J = 1.7 and 7.7Hz), 7.72 – 7.82 (3H, m), 7.87 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1648cm⁻¹.

mp: 172 - 174°C.

< Example 126; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (191) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (191) (0.194g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (0.970g), oxalyl chloride (0.736g), 2-aminomethylpyridine (0.261g) and triethylamine (0.726g).

[Physical Characteristics of the Compound (191)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.45 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.63 (1H, br s), 7.67 – 7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.93 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1637cm⁻¹.

mp: 188.5 – 190.0°C.

< Example 127; Synthesis of 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (192) >

By using the method of Example 115, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (192) (0.264g) was obtained from 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.393g), 2-aminomethylpyridine (0.167g) and triethylamine (0.469g).

[Physical Characteristics of the Compound (192)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.58 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.33 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J = 8.3 and 2.2Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.3 and 5.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.65 – 7.77 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1638cm⁻¹.

mp: 219.0 – 220.7°C.

< Example 128; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (193) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (193) (0.100g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (0.453g), oxalyl chloride (0.411g), 2-

aminomethylpyridine (0.175g) and triethylamine (0.490g).

[Physical Characteristics of the Compound (193)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.32 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.17 – 7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.60 (1H, s), 7.63 – 7.73 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1635cm⁻¹.

mp: 154.0 – 157.0°C.

< Example 129; Synthesis of 1-(2-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (194) >

By using the method of Example 115, 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (194) (0.918g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.997g), oxalyl chloride (0.858g), 2-aminomethylpyridine (0.309g) and triethylamine (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (194)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.60 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.36 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.79 (1H, dt, J = 0.8 and 7.4Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.20 – 7.28 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.56 (1H, br t), 7.66 – 7.75 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1652cm⁻¹.

mp: 136 – 138.5°C.

< Example 130; Synthesis of 1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (195) >

By using the method of Example 115, 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (195) (0.697g) was obtained from 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.985g), oxalyl chloride (0.858g), 2-aminomethylpyridine (0.309g) and triethylamine (1.02g).

[Physical Characteristics of the Compound (195)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.32 (2H, s), 6.83 (2H, m), 7.00 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 5.1 and 6.8Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.60 (1H, br t), 7.67 – 7.76 (3H, m), 7.97 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1652cm⁻¹.

mp: 191.5 – 192.2°C.

< Example 131; Synthesis of 1-[2-(Benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196) >

By using the method of Example 115, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196) (0.64g) was obtained from 1-[2-

(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.74g), oxalyl chloride (0.45g), 2-aminomethylpyridine (0.19g) and triethylamine (0.53g).

[Physical Characteristics of the Compound (196)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.57 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.74 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.59 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.4 and 1.5Hz), 7.09 – 7.19 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.53 – 7.61 (3H, m), 7.64 (1H, dt, J = 7.6 and 1.6Hz), 7.68 – 7.79 (5H, m), 7.84 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(neat): 1646cm⁻¹.

Liquid.

< Example 132; Synthesis of 1-(2-Cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (197) >

By using the method of Example 115, 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (197) (1.03g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.14g), oxalyl chloride (0.998g), 2-aminomethylpyridine (0.425g) and triethylamine (1.19g).

[Physical Characteristics of the Compound (197)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.58 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.21 (1H, dt, J = 5.6 and 1.8Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.39 – 7.47 (2H, m), 7.65 – 7.79 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 0.9Hz).

IR(KBr): 2223, 1642cm⁻¹.

mp: 150.5 – 151.4°C.

< Example 133; Synthesis of 1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (198) >

By using the method of Example 115, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (198) (0.672g) was obtained from 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (1.07g), oxalyl chloride (0.796g), 2-aminomethylpyridine (0.339g) and triethylamine (0.950g).

[Physical Characteristics of the Compound (198)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.38 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.27 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.17 – 7.24 (2H, m), 7.29 – 7.43 (6H, m), 7.48 (2H, t, J = 5.5Hz), 7.49 (1H, s), 7.57 – 7.73 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1630, 1619cm⁻¹.

mp: 179.8 – 180.8°C.

< Example 134; Synthesis of 1-Benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (199) >

By using the method of Example 115, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (199) (0.66g) was obtained from 1-benzyl-6-

carboxy-2-methylbenzimidazole (0.59g), oxalyl chloride (0.56g), 2-aminomethylpyridine (0.24g) and triethylamine (0.67g).

[Physical Characteristics of the Compound (199)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.58 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.36 (2H, s), 7.02 – 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 6.9 and 5.0Hz), 7.27 – 7.35 (4H, m), 7.65 – 7.75 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 0.5Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1640cm⁻¹.

mp: 124.0 – 124.9°C.

< Example 135; Synthesis of 1-(4-t-Butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (200) >

By using the method of Example 115, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (200) (0.477g) was obtained from 1-(4-t-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.544g), oxalyl chloride (0.428g), 2-aminomethylpyridine (0.183g) and triethylamine (0.511g).

[Physical Characteristics of the Compound (200)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (9H, s), 2.60 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.34 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.3 and 5.1Hz), 7.29 – 7.35 (3H, m), 7.62 (1H, br.s), 7.65 – 7.75 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1646cm⁻¹.

mp: 140.4 – 142.8°C.

< Example 136; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (201) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (201) (0.47g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (0.80g), oxalyl chloride (0.64g), 2-aminomethylpyridine (0.27g) and triethylamine (0.77g).

[Physical Characteristics of the Compound (201)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.60 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 4.9Hz), 5.52 (2H, s), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.38 (1H, s), 7.43 – 7.48 (2H, m), 7.60 – 7.82 (7H, m), 8.00 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(KBr): 1640cm⁻¹.

mp: 143.0 – 144.5°C.

< Example 137; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (202) >

By using the method of Example 115, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (202) (0.410g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.500g), oxalyl chloride (0.356g), 2-

aminomethylpyridine (0.151g) and triethylamine (0.424g).

[Physical Characteristics of the Compound (202)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (3H, t, J = 7.7Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.77 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.43 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.20 (1H, dt, J = 4.9 and 7.7Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.49 – 7.55 (4H, m), 7.61 (1H, br t), 7.67 (1H, dt, J = 7.8 and 1.8Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1640cm⁻¹.

mp: 123.0 – 124.0°C.

< Example 138; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (203) >

By using the method of Example 115, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (203) (0.110g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.461g), oxalyl chloride (0.728g), 2-aminomethylpyridine (0.174g) and triethylamine (0.486g).

[Physical Characteristics of the Compound (203)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.78 (2H, t, J = 4.8Hz), 5.51 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.17 – 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.1 and 8.0Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 7.67 – 7.73 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.05 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1646cm⁻¹.

mp: 144.0 – 145.0°C.

< Example 139; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (204) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (204) (0.241g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.367g), oxalyl chloride (0.299g), 2-aminomethylpyridine (0.217g) and triethylamine (0.360g).

[Physical Characteristics of the Compound (204)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.56 (3H, s), 4.75 (2H, t, J = 4.8Hz), 5.83 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.8 and 1.2Hz), 7.22 (1H, dt, J = 5.0 and 1.7Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.43 – 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, dt, J = 7.6 and 1.7Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm⁻¹.

mp: 194.8 – 196.7°C.

< Example 140; Synthesis of 2-Methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]

benzimidazole (205) >

By using the method of Example 115, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (205) (0.079g) was obtained from 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (0.096g), oxalyl chloride (0.078g), 2-aminomethylpyridine (0.048g) and triethylamine (0.093g).

[Physical Characteristics of the Compound (205)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.57 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.80 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.4 and 0.8Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dt, J = 5.5 and 1.8Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.44 – 7.52 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, dt, J = 7.8 and 1.9Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0 and 1.6Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm⁻¹.

mp: -96°C (accompanied with decomposition).

< Example 141; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole Sodium Salt (206) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.541g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 2-naphthalenesulfonamide (0.689g) and diazabicycloundecene (0.506g) was added, and the solution was stirred for 48 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. Chloroform extraction was performed (twice) and to the resultant organic layer, a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added. The solution was stirred. Precipitated crystals were separated through filtration and were dissolved in a small amount of methanol. Further, ethyl acetate was added and crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.508g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole sodium salt (206) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (206)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.46 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t), 7.45 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.51 – 7.57 (3H, m), 7.77 – 7.93 (5H, m), 7.99 (1H, m), 8.35 (1H, s).

IR(KBr): 1594cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 512(M+1).

mp: 352.0 – 354.5°C.

< Example 142; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthalenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole Sodium Salt (207) >

By using the method of Example 141, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (207) (0.390g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.647g), 1-naphthalenesulfonamide (0.829g) and diazabicycloundecene (0.608g).

[Physical Characteristics of the Compound (207)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.46 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.36 (1H, t), 7.40 – 7.45 (2H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.75 – 7.81 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.5Hz).

IR(KBr): 1633cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 512(M+1).

mp: ~265°C (accompanied with decomposition).

< Example 143; Synthesis of 6-(4-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Sodium Salt (208) >

By using the method of Example 141, 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (208) (0.270g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.432g), 4-chlorobenzenesulfonamide (0.510g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (208)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.46 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 – 7.82 (4H, m).

IR(KBr): 1592cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 496(M+1).

mp: 360 - 362°C (decomposition).

< Example 144; Synthesis of 6-(3-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (209) >

By using the method of Example 141, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 3-chlorobenzenesulfonamide (0.573g) and diazabicycloundecene (0.456g). This material was dissolved in a mixture solution of methanol and water. Its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 using 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (209) (0.420g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (209)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.68 (1H,

d, J = 8.5Hz), 7.78 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.6Hz), 8.10 (1H, s).

IR(KBr): 1687cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 474(M+1).

mp: 254.5 – 257.5°C (accompanied with decomposition).

< Example 145; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl) benzimidazole (210) >

By using the method of Example 144, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (210) (0.447g) was obtained from 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.466g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.401g), benzenesulfonamide (0.389g) and diazabicycloundecene (0.377g).

[Physical Characteristics of the Compound (210)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.28 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.10 – 7.26 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.61 – 7.73 (4H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.23 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

IR(KBr): 1685cm⁻¹.

mp: 152.0 – 155.0°C.

< Example 146; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl) benzimidazole (211) >

By using the method of Example 144, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (211) (0.803g) was obtained from 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (0.760g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.654g), benzenesulfonamide (0.634g) and diazabicycloundecene (0.614g).

[Physical Characteristics of the Compound (211)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.41 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.14 – 7.30 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, t), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.16 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

IR(KBr): 1704cm⁻¹.

mp: 143.0 – 144.5°C.

< Example 147; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl) carbamoyl]benzimidazole (180) >

Dichloromethane (10ml) and one drop of N,N-dimethylformamide were added to 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.627g), and the solution was chilled with ice. Oxalyl chloride (0.493g) was dripped into the solution and the solution was stirred for a few minutes. After the solution was further stirred for one hour at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure, the oxalyl chloride was

removed, and the residuum was dissolved in dichloromethane (10ml). This solution was dripped to an methylene chloride (5ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.167g) and triethylamine (0.469g) under ice-chilled conditions. After being stirred for one hour, the reaction solution was washed with water three times and further washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure and purified using fractional thin film silica gel chromatography (developing solvent: acetone/diethylether = 1/1). Further, it was dissolved in ethyl acetate (5ml), hexane (2ml) was added, and it was crystallized. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.359g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (180)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.56 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.40 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.62 – 7.79 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.57, (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1645cm⁻¹.

mp: 204.1 – 206.3°C.

< Example 148; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (212) >

Oxalyl chloride (0.655g) was added to a dichloromethane (13ml) solution of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.886g), and N,N-dimethylformamide (one drop) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 15 hours at room temperature. Precipitated crystals were separated through filtration, washed with methylene chloride and dried under reduced pressure. These crystals were added to a dichloromethane (15ml) solution of 2-aminomethylpyridine (0.235g) and triethylamine (0.653g) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for one hour. Water was added to the reaction solution and the reaction was halted. After the solution was washed with water (twice) and washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, the organic layer was dried. Then, the solvent was concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the residuum in a mixed solvent of ethyl acetate and ethanol produced 0.774g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (212).

[Physical Characteristics of the Compound (212)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.62 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.42 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.21 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.51 – 7.55 (4H, m), 7.62 (1H, br t), 7.67 (1H, dt, J = 1.7 and 7.7Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.00, (1H, d, J = 1.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1642cm⁻¹.

mp: 205.0 – 206.5°C.

< Example 149; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.973g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.902g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of benzenesulfonamide (0.943g) and diazabicycloundecene (0.913g) was added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. The residuum was dissolved in a small amount of chloroform. Ethyl acetate was added and crystals were formed. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.667g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

< Example 150; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole Sodium Salt (213) >

By using the method of Example 141, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (213) (0.365g) was obtained from 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (0.637g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.533g), benzenesulfonamide (0.516g) and diazabicycloundecene (0.500g).

[Physical Characteristics of the Compound (213)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.52 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.31 – 7.37 (4H, m), 7.39 – 7.45 (3H, m), 7.58 – 7.63 (4H, m), 7.78 – 7.82 (3H, m), 7.97 (1H, s).
IR(KBr): 1591cm⁻¹.

mp: 289.0 – 290.0°C (accompanied with decomposition).

< Example 151; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) >

N,N'-carbonyldiimidazole (5.41g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (110ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (5.02g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of benzenesulfonamide (5.24g) and diazabicycloundecene (5.08g) was added, and the solution was stirred for 70 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a

saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and a portion of the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 4.96g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163) was obtained.

< Example 152; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole Hydrochloride (214) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.647g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (20ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.600g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of trifluoromethanesulfonamide (0.596g) and diazabicycloundecene (0.609g) was added, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. Precipitated crystals were washed with a mixture solvent of ethanol (25ml) and methanol (25ml). The crystals were dried and thus, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole hydrochloride (214) (0.420g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (214)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.84 (3H, s), 5.82 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t), 7.40 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.07 – 8.13 (2H, m).

IR(KBr): 1634cm⁻¹.

Mass(CI): m/e 432(M+1-HCl).

mp: 332 – 335°C (accompanied with decomposition).

< Examples 153 and 154; Syntheses of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Hydrochloride (215) and 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (216) >

By using the method of Example 152, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole hydrochloride (215) (0.540g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.460g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.445g), benzenesulfonamide (0.431g) and diazabicycloundecene (0.418g).

[Physical Characteristics of the Compound (215)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.71 (3H, s), 5.74 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.63 (2H, t), 7.71 (1H, t), 7.78 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.4 and 8.7Hz), 7.99 (2H, m), 8.29 (1H, s).

IR(KBr): 1686cm⁻¹.

mp: 236.0 – 238.0°C.

This material was dissolved in a mixture solvent of a potassium hydrogencarbonate aqueous solution and methanol, and its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, washed with water, washed with methanol, and then dried. Thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (216).

[Physical Characteristics of the Compound (216)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.48 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.60 – 7.75 (6H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.4Hz), 8.06 (1H, s), 12.40 (1H, s).
IR(KBr): 1540cm⁻¹.
mp: 238.2 – 239.9°C.

< Example 155; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 4-methoxybenzenesulfonamide (0.498g) and diazabicycloundecene (0.405g) was added, and the solution was stirred for 67 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. While being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the aqueous layer became acidic. The organic layer, which was obtained through chloroform extraction (twice), was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution, and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. After purification using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 100/2 ~ 100/10) and then concentration, crystals were formed in a mixture solution of ethyl acetate and diethylether. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.450g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (217)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.46 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.33 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).
IR(KBr): 1683cm⁻¹.
Mass(FAB): m/e 470(M+1).
mp: 271.0 – 274.0°C.

< Example 156; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α-toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (218) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α-

= 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.37 (2H, d, J = 8.7Hz).

IR(KBr): 1621cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 485(M+1).

mp: 330 - 332°C.

< Example 159; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221) (0.390g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (0.676g) and diazabicycloundecene (0.457g).

[Physical Characteristics of the Compound (221)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.52 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.34 (1H, t), 7.56 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, d), 7.97 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.3Hz).

IR(KBr): 1620cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 508(M+1).

mp: 288.0 - 292.0°C.

< Example 160; Synthesis of 6-(2-Chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Ammonium Salt (222) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of trifluoromethanesulfonamide (0.575g) and diazabicycloundecene (0.457g) was added, and the solution was stirred for 72 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum. As it was being stirred, 10% hydrochloric acid was added until the water layer became acidic. Precipitated crystals were separated through filtration. The crystals were then dissolved in ethanol and then aqueous ammonia was added to adjust the acidity to pH 7. Furthermore, diisopropyl ether was added. Precipitated crystals were separated through filtration, then dried and thus, 0.360g of 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole ammonium salt (222) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (222)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.47 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (4H, br - s), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28 - 7.38 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 - 7.82 (2H, m), 7.97 (1H, m).

toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (218) (0.350g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), α -toluenesulfonamide (0.512g) and diazabicycloundecene (0.456g).

[Physical Characteristics of the Compound (218)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.48 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.15 – 7.28 (6H, t), 7.32 (1H, t), 7.49 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.55 (1H, d), 7.83 – 7.87 (2H, m).

IR(KBr): 1593cm^{-1} .

Mass(FAB): m/e 454($M+1$).

mp: 193 – 196°C (foam).

< Example 157; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219) >

By using the method of Example 155, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219) (0.490g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.539g), 2,5-xylenesulfonamide (0.616g) and diazabicycloundecene (0.506g).

[Physical Characteristics of the Compound (219)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.51 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.20 – 7.27 (2H, m), 7.31 – 7.39 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, s), 8.06 (1H, s), 12.45 (1H, br s).

IR(KBr): 1690cm^{-1} .

Mass(FAB): m/e 468($M+1$).

mp: 266.5 – 267.5°C.

< Example 158; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220) >

N,N'-carbonyldiimidazole (0.432g) was added all at once to an N,N-dimethylformamide (15ml) solution of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.432g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of 4-nitrobenzenesulfonamide (0.538g) and diazabicycloundecene (0.405g) was added, and the solution was stirred for 84 hours at 100°C. The reaction solution was cooled and the solvent was removed through evaporation under reduced pressure. When chloroform and hydrochloric acid were added to the residuum and the solution was stirred, crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, dried, and thus, 0.300g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (220)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.56 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, J

IR(KBr): 1590 cm^{-1} .

Mass (FAB): m/e 474($M+1$ - NH_3).

mp: 264.0 - 267.0 $^{\circ}\text{C}$.

< Example 161; Synthesis of 6-Carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223) >

Oxyl chloride (0.437g) was added to a methylene chloride (8ml) solution of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.490g) and N,N -dimethylformamide (1 drop) under ice-chilled conditions, and the solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. Then, 28% aqueous ammonia (4ml) was added and the solution was stirred for 12 hours at room temperature. Water and methylene chloride were added to the reaction solution for extraction. After the organic layer was concentrated, precipitated crystals were collected, dried and 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223) (0.240g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (223)]

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.48 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 - 8.02 (3H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (1H, m), 7.93 (1H, s).

IR(KBr): 1666 cm^{-1} .

mp: 112.0 - 114.0 $^{\circ}\text{C}$.

< Example 162; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (224) >

N,N' -carbonyldiimidazole (0.248g) was added all at once to a N,N -dimethylformamide (5ml) solution of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (0.315g), and the solution was stirred for one hour at room temperature. Subsequently, a N,N -dimethylformamide (4ml) solution of benzenesulfonamide (0.240g) and diazabicycloundecene (0.233g) was added and the solution was stirred for 62 hours at 100 $^{\circ}\text{C}$. The reaction solution was chilled and the solvent was removed under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residuum. As it was being stirred, 10% hydrochloric acid was added to the solution until the water layer became acidic. An organic layer was obtained using chloroform extractions (twice) and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The solvent was partially removed under reduced pressure. Methanol (4ml) and 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate were added to the residuum. After the solution became uniform, the acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.310g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (224) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (224)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.32 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9 Hz), 7.18 - 7.10 (5H, m), 7.82 - 7.58 (6H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, s), 12.43 (1H, br s).
IR(KBr): 1703 cm⁻¹.
mp: 236.0 - 238.0 °C.

< Example 163; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (225) >

By using the method of Example 152, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (225) (0.270g) was obtained from 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (0.385g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.304g), benzenesulfonamide (0.294g), and diazabicycloundecene (0.285g).

[Physical Characteristics of the Compound (225)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.28 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.06 (6H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 - 7.57 (5H, m), 8.05 - 7.95 (2H, m), 8.24 (1H, s), 12.43 (1H, br s).
IR(KBr): 1691 cm⁻¹.
mp: 107.0 - 110.0 °C.

< Example 164; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole (226) >

Tetramethoxymethane (0.220g) was added to an acetic acid aqueous solution (5ml) of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at 80 °C. The reaction solution was concentrated. After 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate was added to the solution to make it a basic, its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected and methanol (10ml), 10% hydrochloric acid (0.50g), and 35% hydrochloric acid (0.35g) were applied to the crystals. The mixture was stirred for 15 hours at 60 °C. After 20% aqueous solution of potassium hydrogencarbonate was added to the solution to make it a basic, its acidity was adjusted to pH5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole (226) (0.219g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (226)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.07 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 - 7.39 (3H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 - 7.65 (7H, m), 7.66 - 7.72 (2H, m), 7.96 - 7.80 (2H, m), 11.46 (1H, s), 12.34 (1H, s).
IR(KBr): 1704, 1686 cm⁻¹.
Mass(FD): m/e 483(M).
mp: 268.7 - 273.9 °C.

< Example 165; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227) >

Carbon disulfide (2ml) was added to a methanol (10ml) solution of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.800g), and the solution was stirred for 70 hours at 50 °C. Chloroform and water were added. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227) (0.719g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (227)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.55 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, t, J = 6.3Hz), 7.39 – 7.47 (4H, m), 7.61 – 7.65 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.87 (1H, s), 7.81 – 7.98 (2H, m), 12.51 (1H, s), 13.29 (1H, s).

IR(KBr): 1701 cm⁻¹.

mp: 320.0 - 321.0 °C.

< Example 166; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228) >

Tetramethoxymethane (0.250g) was added to an acetic acid solution (3ml) of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at 80 °C. Methanol was added to the reaction solution, and precipitated crystals were collected. The crystals were washed in a mixture solvent of acetone (1ml) and methanol (8ml), separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228) (0.280g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (228)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.17 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.60 – 7.65 (6H, m), 7.68 – 7.72 (2H, m), 7.98 – 8.01 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.18 (1H, s), 12.50 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm⁻¹.

mp: 136.0 - 138.5 °C.

< Example 167; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229) >

Triethylamine (0.080g) and methyloxalyl chloride (0.148g) were added to an N,N-dimethylformamide (3ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), and the solution was stirred for two hours at room temperature. The reaction solution was concentrated and the residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) and preliminarily purified 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole was obtained. This was dissolved in acetic acid (1ml) and methanol (5ml) and the solution was

stirred for 15 hours at 60 °C. The solution was neutralized with a potassium hydroxide aqueous solution. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229) (0.245g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (229)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.44 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.58 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.60 – 7.71 (7H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.3Hz), 12.38 (1H, s), 12.52 (1H, s).

IR(KBr): 1670 cm⁻¹.

mp: 247.5 - 250.0 °C.

< Example 168; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230) >

A mixture of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g), methylisothiocyanate (0.200g), methanol (5ml) and acetone (5ml) was stirred for twelve hours at room temperature. Furthermore, 97% sulfuric acid (1ml) was added and the solution was stirred for 43 hours at room temperature. After the reaction solution was made basic by adding 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution, the solution was concentrated and the residuum was extracted with ethyl acetate and water. An organic layer was concentrated and dissolved in chloroform. Hexane was added to the solution. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230) (0.140g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (230)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.98 (3H, d, J = 4.4Hz), 5.34 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.59 – 7.68 (6H, m), 7.76 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.4Hz), 12.28 (1H, s).

IR(KBr): 1672 cm⁻¹.

mp: 225.0 - 228.0 °C.

< Example 169; Synthesis of 2-Amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231) >

Methanol (10ml), acetone (10ml), and bromocyanogen (0.395g) were added to N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.395g). The solution was stirred for 100 hours at room temperature and 30 hours at 50 °C. Chloroform and water were added and an extraction was performed. An organic layer was washed with water (6 times), and concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) and thus, 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231) (0.135g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (334)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.96 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.37 – 1.43 (2H, m), 1.55 – 1.62 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.46 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.40 (2H, s), 6.15 (1H, br s), 6.32 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, s).

IR(Nujol): 1636cm⁻¹.

mp: 146.6 – 147.5°C.

< Production Example 53; Production of 3-[sec-(2,4-Dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-ethylbenzoate >

A toluene (5ml) solution of 3-fluoro-4-nitro-benzoic acid (0.877g) and sec-(2,4-dichlorophenethyl)amine (2.25g) was refluxed by heating for 15 hours. After the solvent was removed by evaporation, the residuum was purified using silica gel column chromatography and thus, a preliminarily purified material of 3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-benzoic acid was obtained. Ethanol (80ml) and 97% sulfuric acid (3.0g) were added to this, and the solution was refluxed by heating for 4.5 hours. After removing the ethanol by evaporation under reduced pressure, chloroform and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution were added and extraction was performed. After drying the organic layer, a residuum was obtained through concentration under reduced pressure. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 2/1) and thus, 3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.16g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.35 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.64 (3H, d, J = 6.6Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.16 (1H, m), 7.18 – 7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.34 (1H, d, J = 5Hz).

< Production Example 54; Production of 4-Amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate >

A mixture of 3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.14g), reduced iron (1.60g), ethanol (10ml) and acetic acid (5ml) was refluxed by heating for three hours. Solids were separated through filtration. The filtrate was concentrated and a residuum was formed. Extraction was performed on the residuum with chloroform and 10% hydrochloric acid. The organic layer was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The obtained residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 2/1) and thus, 4-amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate (0.920g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.7Hz), 3.56 (1H, br s), 3.79 (2H, br s), 4.23 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.96 (1H, q, J = 6.7Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.03

(1H, d, J = 1.7Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.39 – 7.43 (2H, m).

< Example 273; Synthesis of 1-[sec-(2,4-Dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) >

Acetyl chloride (0.243g) was dripped into a pyridine (2.0ml) solution of 4-amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate (0.900g) at room temperature. After the solution was stirred for one hour at room temperature, ethyl acetate and excessive 10% hydrochloric acid were added and extraction was performed. The organic layer was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. Removal of the solvent through evaporation under reduced pressure produced a preliminarily purified material of 4-4-acetylamino-3-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)amino]ethylbenzoate. This was immediately dissolved in ethanol (20ml). 36% hydrochloric acid (0.4ml) was added and the solution was refluxed by heating for two hours. Sodium hydrogencarbonate was added and it was neutralized. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added to the residuum and extraction was performed. The organic layer was concentrated, purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 20/1) and thus, 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) (0.700g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (335)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.01 (3H, d, J = 7.2Hz), 2.63 (3H, s), 4.29 – 4.40 (2H, m), 5.89 (1H, q, J = 7.2Hz), 7.37 (1H, dd J = 2.2 and 8.4Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz).

< Example 274; Synthesis of 6-Carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (336) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (336) (0.447g) was obtained from 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335) (0.690g).

[Physical Characteristics of the Compound (336)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.88 (3H, d, J = 6.8Hz), 2.57 (3H, s), 6.01 (1H, q), 7.55 (1H, d), 7.60 – 7.67 (3H, m), 7.71 (1H, d), 7.89 (1H, d), 12.65 (1H, br s).

< Example 275; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyle)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (337) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyle)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (337) (g) was obtained from 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole (0.433g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.412g), butanesulfonamide (0.348g), and diazabicycloundecene (0.386g).

[Physical Characteristics of the Compound (337)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, d, J = 7.3Hz), 1.34 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.89 (3H, d, J = 7.0Hz), 2.49 (3H, s), 3.07 (2H, m), 5.954 (1H, q, J = 7.0Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.1 and 8.5Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.74 – 7.79 (3H, m).

< Example 276; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole (338) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole (338) (0.195g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbamoyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.300g), triethylamine (0.243g) and aniline (0.224g).

[Physical Characteristics of the Compound (338)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (3H, d, J = 7.5Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.44 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.32 – 7.38 (3H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.51 – 7.54 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4 and 1.6Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.88 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J = 1.5Hz).

IR(Nujol): 1647cm⁻¹.

mp: 171.7 – 172.1°C.

< Example 277; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (339) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (339) (0.234g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-amino-1,3,4-thiadiazole (0.170g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (339)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (3H, d, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.53 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.52 (4H, d, J = 8.2Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.5 and 1.6Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.60 (1H, s), 12.26 (1H, s).

IR(Nujol): 1654cm⁻¹.

mp: 230.1 – 233.4°C.

< Example 278; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazole-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340) (0.135g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 5-aminotetrazole (0.143g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (340)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.32 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.46 (1H, s), 12.30 (1H, s), 15.95 (1H, s).

IR(Nujol): 1667cm⁻¹.

mp: 273.1 – 276.0°C.

< Example 279; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole (341) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-3-ylcarbamoyl)benzimidazole (341) (0.224g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 3-amino-1,3,4-triazole (0.141g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (341)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.63 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.65 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 8.17 (1H, s), 8.77 (2H, s), 12.04 (1H, s).

IR(Nujol): 1675cm⁻¹.

mp: 263.4 – 266.2°C.

< Example 280; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (342) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (342) (0.215g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-amino-1,3,4-triazole (0.141g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (342)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.31 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.60 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.66 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.43 (1H, s), 11.85 (1H, s), 13.57 (1H, s).

IR(Nujol): 1659cm⁻¹.

mp: 306°C (decomposition).

< Example 281; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (343) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (343) (0.229g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 3-

methylbenzimidazole (347) and 6-Chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348) >

In an ice bath, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (4.00g) was added to chlorosulfonic acid (20ml) and the solution was stirred for 24 hours at room temperature and at 1.5 hours at 80°C. The reaction solution was poured into ice water, precipitated gummy solids were separated through filtration, and thus, a mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (347) and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348) was obtained. This material was immediately used for the following reaction.

< Example 286; Syntheses of 5-Aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-Aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350) >

The mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, which was obtained in Example 285, was immediately processed with a 25% aqueous ammonia (100ml) for one hour at room temperature. Separation of solids through filtration produced a 1/1 mixture (2.68g) of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350).

[Physical Characteristics of the Compounds (349) and (350)]

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.52 (3/2H, s), 2.54 (3/2H, s), 5.54 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 6.9Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.65 – 7.78 (2H, m), 7.82 (1/2H, s), 8.11 (1/2H, s).

< Example 287; Syntheses of 6-(n-Valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) and 5-(n-Valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (352) >

Chloroform (1ml), triethylamine (0.56ml) and n-valeryl chloride (0.500g) were added to the mixture (0.500g) of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and the solution was stirred for 48 hours at room temperature. Water was added, the reaction was halted, and chloroform extraction was performed. The organic layer was dried, concentrated and purified using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 95/5). Thus, a mixture (0.360g) of 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole was obtained. Further, purification of the material using medium pressure silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 1/1 ~ 1/4) produced 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) (0.95g) and 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (352) (0.45g).

[Physical Characteristics of the Compound (351)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.74 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.09 (2H, m), 1.31 (2H, m), 2.10 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.53 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.67 – 7.77 (3H, m), 7.93 (1H, s).

IR(KBr): 1726cm⁻¹.

mp: 207.5 – 210.0°C.

Mass(FD): m/e 454(M+1).

[Physical Characteristics of the Compound (352)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.75 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.11 (2H, m), 1.34 (2H, m), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.51 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.6Hz).

IR(KBr): 1706cm⁻¹.

mp: 213.0 – 216.0°C.

< Example 288; Synthesis of 2,4-Dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole >

By using the method described in Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, 4040-4051, 4-acetylamino-5-amino-3-methyl-methylbenzoate was obtained from 4-amino-3-methyl-methylbenzoate. Through a subsequent reflux by heating in an acetic acid for two hours, 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.55 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.74 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.65 (1H, br s).

< Example 289; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353) >

A mixture of 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (0.900g), 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.20g), sodium iodide (0.200g), potassium carbonate (0.610g) and N,N-dimethylformamide (4ml) was stirred for 16 hours at 80°C. After removing the organic solvent through evaporation under reduced pressure, ethyl acetate and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated, hexane was added and it was crystallized. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353) (1.08g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (353)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.58 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 and 2.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s).

< Example 290; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (354) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-

acid (10.0g), N,N'-carbonyldiimidazole (9.40g), 1-butanefulfonamide (7.92g) and diazabicycloundecene (8.83g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.44 (2H, m), 1.64 – 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.6 and 2.1Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.2Hz), 10.56 (1H, s), 12.32 (1H, s).

< Production Example 56; Production of N-(1-butanefulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide >

By using the method of Production Example 29, N-(1-butanefulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide (3.04g) was obtained from N-(1-butanefulfonyl)-4-acetyl-amino-3-nitrobenzamide (10.75g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 – 1.43 (2H, m), 1.59 – 1.67 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.37 – 3.43 (2H, t), 5.12 (2H, br s), 7.13 (1H, dd, J = 8.2 and 2.0Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.09 (1H, s).

< Production Example 57; Production of N-(1-Butanefulfonyl)-4-acetyl-amino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide >

By using the method of Production Example 32, a crude product material of N-(1-butanefulfonyl)-4-acetyl-amino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide was obtained from N-(1-butanefulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide (0.400g) and 2-[(4-bromomethyl)phenyl]pyridine (0.477g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 284; Synthesis of 6-(1-Butanefulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methylbenzimidazole (346) >

By using the method of Example 183, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methylbenzimidazole (346) (0.330g) was obtained from the above-described crude product material of N-(1-butanefulfonyl)-4-acetyl-amino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide.

[Physical Characteristics of the Compound (346)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (3H, t), 1.37 – 1.46 (2H, m), 1.54 – 1.61 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.57 (2H, s), 7.19 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.33 (1H, t, J = 5.2Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.82 – 7.87 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.01 – 8.04 (3H, m), 8.63 (1H, d, J = 4.2Hz).

IR(Nujol): 1722cm⁻¹.

mp: 292.4 – 298.4°C.

< Example 285; Syntheses of 5-Chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-

aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (343)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.29 – 7.36 (2H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.53 (4H, d, J = 8.0Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.38 (1H, d, J = 4.7Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.5Hz).

IR(Nujol): 1644cm⁻¹.

mp: 124.4 – 125.6°C.

< Example 282; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (344) >

By using the method of Example 98, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (344) (0.152g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.290g), 2-aminopyridine (0.168g) and diazabicycloundecene (0.273g).

[Physical Characteristics of the Compound (344)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 – 7.10 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.77 (1H, dt, J = 7.8 and 1.9Hz), 7.83 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 3.7Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.78 (1H, s).

IR(Nujol): 1666cm⁻¹.

mp: 157.4 – 159.2°C.

< Example 283; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (345) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (345) (0.153g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 4-aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (345)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.48 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.50 – 7.60 (6H, m), 7.691 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.54 (2H, dd, J = 1.5 and 4.7Hz).

IR(Nujol): 1663cm⁻¹.

mp: 123.8 – 124.7°C.

< Production Example 55; Production of N-(1-Butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide >

By using the method of Production Example 28, N-(1-butanefulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (10.75g) was obtained from 4-acetylamino-3-nitrobenzoic

dimethylbenzimidazole (354) (0.435g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (0.510g).

[Physical Characteristics of the Compound (354)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.4 and 2.2Hz), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.78 (1H, s), 12.64 (1H, br s).

< Example 291; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (355) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (355) (0.468g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (0.417g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.290g), 1-butanefulfonyl (0.246g) and diazabicycloundecene (0.273g).

[Physical Characteristics of the Compound (355)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.48 (2H, t), 5.55 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.90 (1H, s), 11.79 (1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 180.0 – 181.5°C.

< Production Example 58; Production of 4-Phenoxybenzyl Alcohol >

Sodium borohydride (0.48g) was added to an ethanol (20ml) solution of 4-phenoxybenzylaldehyde (4.96g), and the solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. After concentration, t-butylmethyl ether and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated and 4-phenoxybenzyl alcohol (4.84g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.67 (2H, d, J = 5.7Hz), 6.99 – 7.01 (4H, m), 7.10 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.32 – 7.35 (4H, m).

< Production Example 59; Production of 4-Phenoxybenzyl Chloride >

Thionyl chloride (13.34g) was added to 4-phenoxybenzyl alcohol, and the solution was stirred for 3.5 hours at 80°C. After concentration, ethyl acetate and water were added, and extraction was performed. The organic layer was concentrated and 4-phenoxybenzyl chloride (4.31g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.58 (2H, s), 6.96 – 7.03 (4H, m), 7.11 – 7.14 (1H, m), 7.32 – 7.37 (4H, m).

< Example 292; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)

benzimidazole (356) >

By using the method of Example 263, 4-acetylamino-3-[(4-phenoxy)benzylamino]ethylbenzoate (0.49g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.56g), sodium carbonate (0.33g), sodium iodide (0.12g) and 4-phenoxybenzyl chloride (0.66g). Subsequently, this material was altered to 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (356) (0.44g).

[Physical Characteristics of 4-Acetylamino-3-[(4-phenoxy)benzylamino]ethylbenzoate]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.04 (3H, s), 4.18 (1H, br s), 4.31 – 4.36 (4H, m), 6.98 – 7.02 (4H, m), 7.09 – 7.12 (1H, m), 7.27 – 7.51 (8H, m).

[Physical Characteristics of the Compound (356)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.61 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.35 (2H, s), 6.92 – 6.95 (2H, m), 6.97 – 7.00 (2H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.09 – 7.13 (1H, m), 7.31 – 7.34 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 293; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357)
>

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357) (0.37g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxy)benzylbenzimidazole (0.44g).

[Physical Characteristics of the Compound (357)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.95 – 6.97 (4H, m), 7.09 – 7.13 (3H, m), 7.33 – 7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.07 (1H, s), 12.72 (1H, br s).

< Example 294; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (358) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (358) (0.19g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (0.36g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.24g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.21g) and diazabicycloundecene (0.23g).

[Physical Characteristics of the Compound (358)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.51 (2H, s), 6.96 – 6.98 (4H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.34 – 7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.92 (1H, br s).

IR(Nujol): 1632cm⁻¹.

mp: 183.4 – 184.4°C.

< Example 295; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole

(359) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (359) (0.656g) was obtained from 4-acetylamino-3-aminoethylbenzoate (0.600g), potassium carbonate (0.450g), sodium iodide (0.121g) and 2-chloromethylpyridine (0.413g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 296; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360) (0.532g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (0.656g).

[Physical Characteristics of the Compound (360)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.0 and 7.1Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.74 – 7.79 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.5Hz).

< Example 297; Synthesis of 1-(Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (361) >

By using the method of Example 98, 1-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (361) (0.142g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.394g), 1-butanesulfonamide (0.334g) and diazabicycloundecene (0.370g).

[Physical Characteristics of the Compound (361)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.28 – 1.36 (2H, m), 1.52 – 1.58 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.9Hz), 5.56 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.29 (1H, dd, J = 4.2 and 7.3Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.77 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 7.96 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.7Hz).

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp: 139°C (decomposition).

< Example 298; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (362) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (362) (0.51g) was obtained from 4-acetylamino-3-aminoethylbenzoate (0.67g), sodium carbonate (0.39g), sodium iodide (0.14g) and 4-nitrobenzyl bromide (0.78g).

[Physical Characteristics of the Compound (362)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.49 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.01 (1H,

dd, J = 1.4 and 8.5Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.6Hz).

< Example 299; Synthesis of 1-(4-Aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (363) >

Ethanol (6ml) and acetic acid (0.8ml) were added to 1-(4-nitrobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.50g) and reduced iron (0.47g), and the solution was refluxed for 4.5 hours. Water and ethyl acetate were added and extraction was performed. After the organic layer was washed with water and dried, it was concentrated under reduced pressure, and 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (363) (0.46g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (363)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.25 (2H, s), 6.61 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 300; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364) >

A chloroform (4ml) solution of benzoyl chloride (0.25g) was added to a chloroform (8ml) solution of 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.45g) and pyridine (0.15g), and the solution was stirred for 16 hours at room temperature. After water was added, chloroform extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364) (0.33g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (364)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.59 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.37 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.46 – 7.50 (2H, m), 7.53 – 7.57 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.84 – 7.86 (2H, m), 7.89 (1H, br s), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.03 (1H, s).

< Example 301; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365) >

By using the method of Example 53, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365) (0.28g) was obtained from 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.31g).

[Physical Characteristics of the Compound (365)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.58 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.48 – 7.52 (2H, m), 7.54 – 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.79 (1H, dd, 1.5 and 8.4Hz), 7.90 – 7.92 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz), 10.26 (2H, s), 12.73 (1H, br s).

< Example 302; Synthesis of 1-[(4-Benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanefsulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (366) >

By using the method of Example 98, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanefsulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (366) (0.14g) was obtained from 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.26g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.17g), 1-butanefsulfonylcarbamoyl (0.14g) and diazabicycloundecene (0.16g).

[Physical Characteristics of the Compound (366)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.50 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.50 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.55 – 7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.90 – 7.92 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 1.3Hz), 10.27 (1H, s), 11.92 (1H, br s).

IR(Nujol): 1693cm⁻¹.

mp: 267.5 – 268.1°C.

< Example 303; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (367) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (367) (0.320g) was obtained from 4-acetyl-amino-3-amino-ethylbenzoate (0.405g), potassium carbonate (0.253g), sodium iodide (0.082g) and 4-chloromethylstilbene (0.500g).

[Physical Characteristics of the Compound (367)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.6 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 7.01 – 7.09 (4H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 304; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (368) >

In a nitrogen environment, 5% palladium-carbon was added to an ethanol 910ml) solution of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.320g), . The solution was stirred for 23 hours under a nitrogen environment. Solids were separated through filtration, the filtrate was concentrated, and thus, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (368) was obtained. This material was immediately used for the following reaction.

< Example 305; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (369) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (369) (0.242g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (0.283g).

[Physical Characteristics of the Compound (369)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 2.82 (4H, s), 5.51 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.11 – 7.27 (7H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (1H, dd, 1.5 and 8.04(1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 306; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (370) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (370) (0.249g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (0.225g), N,N'-carbonyldiimidazole (1.214g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.167g) and diazabicycloundecene (0.185g).

[Physical Characteristics of the Compound (370)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.42 (2H, m), 1.63 – 1.71 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.83 (4H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.49 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.12 – 7.25 (7H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, 1.7 and 8.5Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.92 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 95.4 – 99.0°C.

< Production Example 60; Production of 4-Benzoylbenzyl Bromide >

By using the method of Production Example 48, 4-benzoylbenzyl bromide (5.28g) was obtained from 4-methylbenzophenone (3.92g), N-bromosuccinimide (4.28g) and 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.40g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.54 (2H, s), 7.47 – 7.52 (4H, m), 7.58 – 7.62 (1H, m), 7.77 – 7.82 (4H, m).

< Example 307; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (371) >

By using the method of Example 263, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (371) (0.70g) was obtained from 4-acetyl-amino-3-amino-ethylbenzoate (0.56g), sodium carbonate (0.33g), sodium iodide (0.11g) and 4-benzoylbenzyl bromide (0.83g).

[Physical Characteristics of the Compound (371)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.61 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 5.47 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.45 – 7.48 (2H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.74 – 7.77 (5H, m), 7.99 - 8.02 (2H, m).

< Example 308; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (372) >

By using the method of Example 53, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (372) (0.55g) was obtained from 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.68g).

[Physical Characteristics of the Compound (372)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.7Hz), 7.62 – 7.66 (2H, m), 7.68 – 7.72 (4H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.72 (1H, br s).

< Example 309; Synthesis of 1-[(4-Benzoyl)benzyl]-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373) >

By using the method of Example 98, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373) (0.13g) was obtained from 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (0.52g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.34g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.29g) and diazabicycloundecene (0.32g).

[Physical Characteristics of the Compound (373)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.38 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.67 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.51 – 7.55 (2H, m), 7.63 – 7.73 (6H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.4Hz).

IR(Nujol): 1660cm⁻¹.

mp: 111.0 – 112.4°C.

Mass(FAB): m/e 490(M+1).

< Example 310; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (374) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (374) (0.237g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.500g).

[Physical Characteristics of the Compound (374)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 5.58 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (4H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.73 (1H, s).

< Example 311; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (375) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (375) (0.239g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (0.237g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.209g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.176g) and diazabicycloundecene (0.195g).

[Physical Characteristics of the Compound (375)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m),

2.56 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 5.55 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.22 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.24 (1H, s), 11.93 (1H, brs).
IR(Nujol): 1680cm⁻¹.
mp: 140.3 – 143.4°C.

< Example 312; Synthesis of 1-(Dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376) >

By using the method of Example 263, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376) (0.47g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.480g), sodium carbonate (0.274g), sodium iodide (0.097g) and 2-bromomethyldibenzofuran (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (376)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.38 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.54 (2H, s), 7.19 (2H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.43 – 7.59 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.1Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 313; Synthesis of 6-Carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377) (0.336g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.46g).

[Physical Characteristics of the Compound (377)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.63 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.50 (1H, t), 7.61 – 7.68 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.97 (1H, s), 7.07 – 8.11 (2H, m).

< Example 314; Synthesis of 1-(Dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378) >

By using the method of Example 98, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378) (0.249g) was obtained from 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (0.255g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.197g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.167g) and diazabicycloundecene (0.185g).

[Physical Characteristics of the Compound (378)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.36 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.69 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.96 and 8.7Hz), 7.34 – 7.38 (1H, m), 7.48 – 7.52 (1H, m), 7.63 – 7.68 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.7 and 8.5Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.94 (1H, d, J = 7.1Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.4Hz), 12.70 (1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 224.1 – 229.8°C.

< Production Example 61; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide >

By using the method of Production Example 28, N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide (6.30g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitrobenzoic acid (5.15g), N,N'-carbonyldiimidazole (5.59g), 1-butanesulfonamide (4.73g) and diazabicycloundecene (5.25g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.51 (2H, t), 7.83 (1H, dd, J = 1.8 and 8.5Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.8Hz), 10.43 (1H, s), 12.64 (1H, br s).

< Production Example 62; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide >

A mixture of N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide (6.30g), 10% sodium hydroxide aqueous solution, ethanol (300ml) and water was stirred for four hours at room temperature and subsequently for three hours at 50°C. After removing the solvent through evaporation down to half of the original volume, its acidity was adjusted to pH 2 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, dried under reduced pressure, and thus, N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (5.22g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.40 (2H, m), 1.66 (2H, m), 3.49 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 1.8 and 9.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.55 (2H, br s), 8.04 (1H, d, J = 9.0Hz), 12.28 (1H, br s).

< Production Example 63; Production of N-1-Butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide >

A methanol (10ml) solution of N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide (1.10g), sodium iodide (0.273g), potassium carbonate (1.54g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.17g) was stirred for 24 hours at 60°C. Furthermore, 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.00g) was added and the solution was heated for 36 hours at 60°C. Ethyl acetate and a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution were added and N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide was extracted in the aqueous layer. The organic layer was concentrated and thus, N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide (0.885g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.29 (2H, m), 1.49 (2H, m), 2.97 (2H, m), 4.66 (2H, d, J = 6.0Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.57 (1H, t).

< Production Example 64; Production of N-1-Butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide >

N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide (0.505g) was added to a mixture of sodium hydrosulfite (1.32g), ethanol (1ml), tetrahydrofuran (1ml) and water (1ml) at room temperature. The solution was refluxed by heating for 40 minutes. The solvent was removed through evaporation under reduced pressure. Water was added to the residuum, and precipitated solids were collected and dried. These were washed with a mixed solution of methanol (10ml) and water (3ml), dried, and thus, N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide (0.220g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.93 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.57 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.88 (1H, s).

< Example 315; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379) >

A mixture of N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide (0.220mg), tetramethoxymethane (0.3ml) and acetic acid (2.0ml) was stirred for four hours at 60°C. The acetic acid was removed through evaporation under reduced pressure. Extraction was performed in chloroform and water. By concentrating the chloroform layer, a residuum was obtained. Methanol (4.0ml) and 36% hydrochloric acid (4 drops) were added to the residuum, and the solution was stirred for two hours at 60°C. It was neutralized with a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution. Precipitated crystals were washed with water, dried and thus, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379) (0.207g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (379)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 (2H, m), 1.61 (2H, m), 3.40 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.68 – 7.73 (2H, m), 11.47 (1H, br s), 11.77 (1H, br s).

IR(Nujol): 1689cm⁻¹.

mp: 254 - 256°C.

Mass(FD): m/e 455(M).

< Example 316; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (380) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (380) (0.87g) was obtained from 4-acetyl-amino-3-amino-ethylbenzoate (2.22g), sodium carbonate (1.27g), sodium iodide (0.45g) and 2-bromomethylquinoline (0.56g).

[Physical Characteristics of the Compound (380)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.27 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.62 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.85 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.14 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.5Hz).

< Example 317; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381) (0.46g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (0.85g)

[Physical Characteristics of the Compound (381)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.62 (3H, s), 5.83 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.57 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.5Hz).

< Example 318; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (382) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (382) (0.088g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (0.222g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.195g), 1-butanefulfonamide (0.165g) and diazabicycloundecene (0.183g).

[Physical Characteristics of the Compound (382)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.36 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 7.4Hz), 5.82 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.78 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.5Hz), 11.86 (1H, brs).

IR(Nujol): 1684cm⁻¹.

mp: 185.5 – 187.5°C.

< Production Example 65; Production of 4-Amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)ethylbenzoate >

By using the method of Production Method 63, a preliminarily purified material of 4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)ethylbenzoate was obtained from 3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitro-ethylbenzoate (1.40g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 319; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383) >

By using the method of Example 315, 1-(2,4-dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383) (0.400g) was obtained from 4-amino-3-(2,4-

dichlorobenzylamino)ethylbenzoate, which was obtained in Production Example 65, and tetramethoxymethane (2.60g).

[Physical Characteristics of the Compound (383)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.27 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.12 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 – 7.72 (2H, m), 11.37 (1H, br s).

< Example 320; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (384) >

By using the method of Example 263, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (384) (0.30g) was obtained from 4-acetylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.87g), sodium carbonate (0.53g), sodium iodide (0.18g) and 4-bromo-3-bromomethylisoquinoline (0.87g).

[Physical Characteristics of the Compound (384)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.26 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.59 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0Hz), 5.93 (2H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.75 – 7.80 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.12 (1H, s).

< Example 321; Synthesis of 6-Carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (385) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (385) (0.118g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (0.290g). This material was immediately used for the following reaction.

< Example 322; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (386) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (386) (0.075g) was obtained from 6-carboxy-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (0.111g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.097g), 1-butanefulfonyl (0.082g) and diazabicycloundecene (0.091g).

[Physical Characteristics of the Compound (386)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.46 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.91 (2H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6Hz), 8.00 (1H, t, J = 7.9Hz), 8.08 (1H, t, J = 1.1Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.11 (1H, s), 11.81 (1H, brs).

IR(Nujol): 1678cm⁻¹.

mp: 258 - 259°C.

Mass(FAB): m/e 515, 517(M+1).

Representative compounds from the compounds of the present invention were chosen for testing its pharmacological properties.

< Test Example 1; Triglyceride (TG) Accumulation Promotion Effect in 3T3-L Cells (Preadipocytes) >

Tested Compound

6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole

Test Equipment

- 1 Centrifuge: TOMY LC-122
- 2 Incubator: ESPEC BNA-121D
- 3 Mixer: Automatic Labo-Mixer
- 4 Water bath: TAITEC Personal-11
- 5 Spectrophotometer: Shibazu Ultraviolet Visible Spectrophotometer UV-160A
- 6 24-well Plate: Iwaki Glass Corning

Reagents

- 1 Culture medium: Dulbecco Minimum Essential Medium (MEM)
+ 5% fetal calf serum (FCS)
- 2 PBS (-): A solution with the below composition:

NaCl	0.8 g/l
KCl	0.2
Na ₂ HPO ₄	1.15
KH ₂ PO ₄	0.2
- 3 EDTA – trypsin solution: 0.02% EDTA + 0.25% trypsin/PBS(-)
- 4 Dexamethasone: manufactured by Sigma
- 5 IBMX (3-isobutyl-1-methylxanthine: manufactured by Sigma
- 6 Insulin: manufactured by Sigma
- 7 DMSO (Dimethylsulfoxide): manufactured by Wakou Junn Yaku
- 8 TG measurement kit
Triglyceride-Test Wakou (the acetyl-acetone method):
manufactured by Wakou Junn Yaku
- 9 0.1N NaOH solution:
obtained by diluting a 1N NaOH solution 10 times with distilled water.
- 10 Bio-Rad protein assay reagent: manufactured by Bio-Rad
- 11 Bovine alubumin: manufactured by Sigma

Test Method

Preparation of 3T3-L1 Cells

3T3-L1 cells which were in a stage just prior to confluency were prepared in a F75 flask. The culture medium was removed. They were washed twice using 5ml of the PBS(-). The cells were stripped using the EDTA-trypsin solution. Then, 1-ml/tube of the culture medium was added and the cells were suspended. The suspension was collected in a 50ml centrifuge settlement tube and the tube was centrifugalized at 1000rpm for five minutes. The cells settled and the supernatant was removed. The cells were resuspended in a 20ml culture medium and the cell population was counted. Adjustments were made so that the cell concentration became 6×10^4 cells/ml. Then, the suspension was divided and poured 1ml by 1ml into each receptor of the 24-well plate. The sample of this condition was incubated in the incubator for two days (37°C and $5\%\text{CO}_2$).

Preparation and Addition of Dexamethasone and IBMX

Using DMSO, a solution of 1mM dexamethasone + 500mM IBMX was prepared. Furthermore, the solution was diluted 1000 fold with the culture medium. Thus, a solution of $1\mu\text{M}$ dexamethasone + 0.5mM IBMX was prepared. At the same time, DMSO was diluted using the culture medium, and a 0.1% DMSO solution was also prepared.

Next, the 24-well plate carrying the incubated 3T3-L1 cells was taken out of the incubator. The confluency of the cells were confirmed under an inspection magnification glass. The culture medium was removed through suction. In each of two wells on the 24-well plate, 1ml of the 0.1% DMSO solution was poured, and in each of the remaining 22 wells, 1ml of the solution of $1\mu\text{M}$ dexamethasone + 0.5mM IBMX was poured. With such a state, incubation was performed for one day in the incubator (37°C , $5\%\text{CO}_2$).

Preparation and Application of the Test Compound and Insulin

The test compound was diluted to $1 \times 10^{-2}\text{M}$, $1 \times 10^{-3}\text{M}$, and $1 \times 10^{-4}\text{M}$ with DMSO. Then, each of these was diluted 500 fold to prepare a $2 \times 10^{-5}\text{M}$, $2 \times 10^{-6}\text{M}$, and $2 \times 10^{-7}\text{M}$ solution. At the same time, a 0.5% DMSO solution was prepared. $100\mu\text{M}$ (in 0.2% bovine serum albumin (BSA) and 3mM HCl) insulin was prepared beforehand and stored at -80°C . For preparation, the insulin was left to thaw by itself and then was diluted 50,000 fold with the culture medium to 2nM.

Next, the 24-well plate, on which dexamethasone and IBMX had been placed the previous day, was taken out of the incubator. After confirming that the addition of dexamethasone and IBMX caused morphological changes in the cells, the culture medium was removed through suction. Then, $500\mu\text{l}$ of the 0.2% DMSO solution and the culture medium were poured into each of the two wells in which the 0.1% DMSO solution had been placed the previous day. (This is necessary in order to examine the conditions of the cells at this time.) As for the remaining 22 wells (in which the solution of $1\mu\text{M}$ dexamethasone + 0.5mM IBMX was placed), after placing $500\mu\text{l}$ /well of the 2.0% DMSO solution (2 wells) and $500\mu\text{l}$ /well of the test compound (20 wells), $500\mu\text{l}$ /well of the insulin solution was

poured into these wells. In this condition, incubation was performed in the incubator (37°C, 5%CO₂) for 4 to 5 days.

Measurements of Triglyceride (TG) and Protein

The 24-well plate was taken out of the incubator 4 to 5 days after the test compound and insulin solutions were placed in it. After the plate was tilted and the culture medium was discarded, the remaining culture medium was absorbed using paper towel and was completely removed. Then, extraction was performed twice, using isopropyl alcohol, and the TG measurement was performed using the TG measurement kit (the acetyl-acetone method) (measurement wavelength: 410nm). Subsequently, after evaporating all of alcohol from the plate on which the extractions had been completed using the isopropyl alcohol, 400μl/well of the 0.1H NaOH solution was placed in the wells. The plate was left at room temperature for 30 minutes and the cells were dissolved. A 50μl sample was taken from each of these solutions and placed into tubes. Moreover, 2.5ml of a solution, which is the Bio-Rad protein assay reagent diluted 5 fold with distilled water, was added to each tube. The sample solutions were stirred well and protein measurements were performed (measurement wavelength: 595nm) using the spectrophotometer.

Results

The TG accumulation promotion effect of the test compound was obtained, wherein the TG accumulation promotion effect of a reference compound, 1×10^{-6} M pioglitazone, was set at 100%, and the test compound (-) and insulin (+) set at 0%. The results are shown in Table 1 below.

Table 1

Concentration (M)	TG accumulation promotion effect (%)
1×10^{-6}	38.2%

< Test Example 2; Hypoglycemia Inhibitory Effect using db/db Mouse >

Tested Compound

6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177)

6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)

1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172)

Animal

Five-week-old male mice of C57BL/KsJ-dbm db+/db+ and C57BL/DsJ-dmb +/n+m (Jackson Laboratory) were purchased. After two to three weeks of an introduction period, they were used for the experiments.

Test Materials Preparation

Test compounds were mixed with powder feed (CD-2, Japan Clea) using a mortar. The mixture ratios were determined based on the amounts of feed consumption by the mice as 0.1% for 100mg/kg, 0.03% for 30mg/kg and 0.01% for 10mg/kg. Each group was fed twice a week. The amounts of given feed and leftover feed were recorded and the differences were calculated as the amounts of feed consumption.

Test Schedule

After the male db/db mice were divided into groups based on body weight, glycemia level, and triglyceride concentration in the plasma, the feed mixed with the test compounds were given to the mice for 14 days. (The test period was conducted between mice at 8 weeks of age to 10 weeks of age). In the morning of the seventh and fourteenth days, blood samples were taken from the venous plexus in the eye sockets using heparinized glass capillary tubes (Chase Heparinized Capillary Tubes). Plasma fractions were obtained through centrifuge. Test items were the glycemia level, plasma triglyceride concentration, and plasma insulin concentration on the day before the first test day and the fourteenth day, and the glycemia level and plasma triglyceride concentration on the seventh day. Body weight was measured on the day before the first test day, seventh and fourteenth day. After taking blood samples, the mice were slaughtered using a CO₂ gas.

Measurement Methods

For a glycemia level measurement, 10 ~ 15μl of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the glucose oxidation enzyme method (Glucose CII - Test Wakou, Wakou Junn Yaku). For a plasma triglyceride concentration measurement, 10 ~ 15μl of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the GPO-p-chlorophenol method (Triglyceride G - Test Wakou) or the GPO-DAOS method (Triglyceride E - Test Wakou). The above measurements were performed immediately after blood samples were taken. For a plasma insulin concentration measurement, 20μl of the plasma was used. The measurements were performed utilizing the antigen method (Phadesephinslin RIA kit, Kabi Pharmacia).

Results

The reduction rates in the glycemia level and plasma triglyceride concentration in the groups in which the test compounds were given were obtained when the differences between the reference group of db/db mice and +/+ mice in the glycemia level and in plasma triglyceride concentration were set at 100%. The results are shown in Table 2 below.

Table 2

	Dose (mg/kg)	Hypoglycemia Inhibitory Effect (%)
Compound (177)	30	34.5
Compound (163)	30	72
Compound (172)	10	70 - 80

Potential for Industrial Applications

New benzimidazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof have been provided. These compounds and salts thereof have hypoglycemia or PDE5 inhibitory effects, and are useful as pharmaceuticals to treat impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy), insulin resistance syndromes (e.g., insulin receptor anomaly, Rabson-Mendenhall syndrome, repliconism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing's syndrome, acromegaly), hyperlipemia, atherosclerosis, angio cardiopathy (angina pectoris, cardiac failure), hyperglycemia (e.g., what can be characterized by anomalous saccharometabolism, such as eating disorder), or hypertension; or angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive cardiac failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis), tubulointerstitial mellitus (e.g., nephropathy induced by FK506 or cyclosporine), renal failure, angiostenosis (for example, after percutaneous transluminal angioplasty), telangiostis, cerebral apoplexy, chronic reversible atresia (e.g., bronchitis and asthma (chronic asthma, allergic asthma)), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by entero dyskenesia (for example, hypersensitive anaphylaxis), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence), diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy), nephritis, carcinoma cachexia, or post-PCTA restenosis, and so forth.

[Physical Characteristics of the Compound (231)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.32 (2H, s), 6.77 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.31 – 7.38 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.58 – 7.65 (6H, m), 7.79 – 7.82 (2H, m).

IR(KBr): 1684 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 483(M+1).

mp: 352.5 – 355.0 °C.

< Example 170; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole Potassium Salt (232) >

Triethylamine (0.060g) and butyryl chloride (0.084g) were added to an N,N-dimethylformamide (2ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g). The solution was stirred for 1.5 hours at room temperature. The reaction solution was purified of itself using silica gel column chromatography Chloroform and N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-butyrylamino benzamide (0.250g) was obtained. Methanol (5ml) and 35% hydrochloric acid (0.50g) were added to this and the solution was stirred for three hours at 60°C. The reaction was halted by adding 20% potassium hydrogencarbonate. Extraction was performed with ethyl acetate and water. An organic layer was concentrated and the formed material was dissolved in a small amount of chloroform. By adding ether, crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole Potassium Salt (232) (0.157g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (232)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.77 (2H, q, J = 7.5Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.5Hz), 5.55 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.32 – 7.38 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.58 – 7.64 (4H, m), 7.79 – 7.83 (3H, m), 7.96 (1H, s).

IR(Nujol): 1592 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

mp: 279.0 – 282.0 °C.

< Example 171; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-butylbenzimidazole (233) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-butylbenzimidazole (233) (0.232g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.080g), and octanoyl chloride (0.170g).

[Physical Characteristics of the Compound (233)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.79 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.12 – 1.24 (6H, m), 1.24 – 1.31 (2H, m), 1.66 – 1.73 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.6Hz), 5.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34

(2H, t, J = 7.6Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.52 – 7.66 (7H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.15 (1H, s), 12.45 (1H, s).

IR(KBr): 1688 cm^{-1} .

mp: 112.0 – 117.5 °C.

< Example 172; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole (234) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole (234) (0.193g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.300g), triethylamine (0.060g), and chloroacetyl chloride (0.102g).

[Physical Characteristics of the Compound (234)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.10 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.66 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.75 – 7.81 (2H, m), 7.98 – 8.01 (2H, m), 8.16 (1H, s), 12.52 (1H, s).

IR(KBr): 1700 cm^{-1} .

mp: 220.5 – 223.5 °C.

< Example 173; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (235) >

By using the method of Example 170, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (235) (0.183g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.115g), and methoxyacetyl chloride (0.131g).

[Physical Characteristics of the Compound (235)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.31 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 - 7.65 (6H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.72 – 7.79 (2H, m), 7.98 – 8.01 (2H, m), 8.18 (1H, s), 12.50 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm^{-1} .

mp: 195.0 – 198.0 °C.

< Example 174; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole Potassium Salt (236) >

By using the method of Example 170, N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g), triethylamine (0.080g), and isobutyryl chloride (0.121g) were reacted as source materials. The preliminarily purified material was dissolved in a mixture solvent of methanol and 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution. The solution's acidity was adjusted to pH 7 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were found to be 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole Potassium Salt (236) (0.167g).

[Physical Characteristics of the Compound (236)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.26 (6H, d, J = 6.8Hz), 3.25 – 3.40 (1H, m), 5.58 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.32 – 7.37 (4H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.58 – 7.64 (4H, m), 7.79 – 7.83 (3H, m), 7.95 (1H, s).

IR(Nujol): 1592 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 548(M+1).

mp: 310.1 – 312.7 °C.

< Example 175; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole (237) >

20% potassium hydroxide aqueous solution, (0.323g), water (2ml), and subsequently methyl iodine (0.123g) were added to a methanol (5ml) solution of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.310g). The solution was stirred for two hours at room temperature. The acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole (237) (0.281g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (237)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.75 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (7H, m), 7.68 – 7.75 (2H, m), 7.82 – 7.99 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 1.6Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1685 cm⁻¹.

mp: 218.8 – 220.4 °C.

< Example 176; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238) (0.225g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.240g), and ethyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (238)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.39 (3H, t, J = 7.3Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.47 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 - 7.68 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.15 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm⁻¹.

mp: 125.5 – 129.5 °C.

< Example 177; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-

ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239) (0.156g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.220g), and n-propyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (239)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.97 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.76 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.29 – 3.36 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.4Hz), 7.58 – 7.71 (8H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.5 and 1.7Hz), 7.99 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.17 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm⁻¹.

mp: 106.0 – 111.5 °C.

< Example 178; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240) >

By using the method of Example 175, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240) (0.212g) was obtained from 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (0.250g), and n-hexyl iodine (0.117g).

[Physical Characteristics of the Compound (240)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.9Hz), 1.19 – 1.33 (4H, m), 1.33 – 1.44 (2H, m), 1.68 – 1.75 (2H, m), 3.30 – 3.43 (2H, m), 5.48 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.75 (9H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.19 (1H, s), 12.44 (1H, s).

IR(KBr): 1688 cm⁻¹.

mp: 139.5 – 141.0 °C.

< Example 179; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (241) >

A mixture of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.400g) and formic acid (2ml) was stirred for three hours at 90°C. The reaction solution was concentrated. The crystals which precipitated by adding methanol were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (241) (0.243g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (241)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 5.60 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.61 – 7.77 (9H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.7Hz), 8.26 (1H, s), 8.66 (1H, s), 12.5 (1H, s).

IR(KBr): 1683 cm⁻¹.

mp: 141.5 – 143.6 °C.

< Example 180; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-

pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (242) >

Acetic acid (4ml) and ethanol (8ml) were added to an N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide (0.434g) and the solution was stirred for seven hours at 90°C. Residuum was obtained by reduced pressure condensation. By adding ethyl acetate and ether to the residuum, crystallization was performed. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.375g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (242) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (242)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.01 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.21 (1H, dd, J = 5.1 and 7.4Hz), 7.29 – 7.42 (6H, m), 7.62 (1H, br t), 7.65 – 7.75 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.1Hz).

IR(KBr): 1640 cm⁻¹.

mp: 169.0 – 170.0 °C.

< Example 181; Synthesis of 2-Methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (243) >

Acetic acid (2ml) and ethanol (5ml) were added to an N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide (0.490g) and the solution was stirred for eight hours at 70°C. The residuum obtained by reduced pressure condensation was purified using silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1), and crystallization was performed in ethyl acetate. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.270g of 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl] benzimidazole (243) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (243)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.28 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.55 (1H, dd, J = 1.4 and 7.9Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.22 (1H, dd, J = 6,7 and 5.0Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.62 (1H, br t), 7.67 – 7.75 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1637 cm⁻¹.

mp: 190.5 – 192.0 °C.

< Example 182; Synthesis of 2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (244) >

By using the method of Example 180, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (244) (0.33g) was obtained from N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzamide (0.50g).

[Physical Characteristics of the Compound (244)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.58 (3H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.62 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 7.3 and 5.0Hz), 7.28 – 7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.7 and 1.6Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.4 and 1.3Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.49 (1H, d,

$J = 4.2\text{Hz}$, 9.04 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 9.58 (1H, s).

IR(KBr): 1642 cm^{-1} .

mp: $216.0 - 217.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

< Example 183; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (245) >

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide (0.370g) was added to a mixture solvent of 10% hydrochloric acid (3.3g), methanol (6ml), and water (4ml). Furthermore, 35% hydrochloric acid (0.5g) was added and the solution was stirred for three hours at 60°C . After 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to turn the reaction solution into a basic, its acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration, dried and thus, 0.182 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (245) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (245)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.53 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.95 – 7.01 (1H, m), 7.04 (1H, dt, $J = 8.7$ and 1.4 Hz), 7.32 (1H, dt, $J = 10.7$ and 2.1 Hz), 7.59 – 7.66 (3H, m), 7.68 – 7.74 (2H, m), 8.00 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.13 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm^{-1} .

mp: $234.5 - 235.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (accompanied by decomposition).

< Example 184; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole (246) >

Triethylamine (0.115g) and benzoyl chloride (0.200g) were added to an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.500g). After stirring the solution for 15 hours at room temperature, a potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to halt the reaction. Under reduced pressure, the solvent was removed. Residuum was dissolved in a mixture of water and methanol, and its acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were collected, dried and preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-benzoylamino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide (0.393g) was obtained. This was altered to 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole (246) (0.270g) through the method of Example 183.

[Physical Characteristics of the Compound (246)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.70 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.32 – 7.37 (1H, m), 7.43 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.53 – 7.58 (2H, m), 7.58 – 7.65 (7H, m), 7.68 – 7.72 (1H, m), 7.77 (2H, dd, $J = 7.5$ and 1.5Hz), 7.81 – 7.83 (2H, m), 7.98 – 8.02 (2H, m), 8.22 (1H, s), 12.47 (1H, s).

IR(KBr): 1690 cm^{-1} .

mp: $138.5 - 139.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

< Example 185; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (247) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (247) (0.237g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide (0.79g).

[Physical Characteristics of the Compound (247)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.48 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.28 – 6.30 (1H, m), 7.55 – 7.62 (4H, m), 7.64 – 7.74 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.10 (1H, s), 8.22 – 8.28 (1H, m), 12.39 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm⁻¹.

mp: 269.5 – 272.5 °C (accompanied by decomposition).

< Example 186; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole (248) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole (248) (0.222g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide (0.38g).

[Physical Characteristics of the Compound (248)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.54 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 7.9Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.34 (2H, t, J = 7.0Hz), 7.61 – 7.66 (3H, m), 7.69 – 7.76 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.9Hz), 8.18 (1H, s), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1695 cm⁻¹.

mp: 260.0 – 262.0 °C (accompanied by decomposition).

< Examples 187 and 188; Syntheses of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) and 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole Potassium Salt (250) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) (0.255g) was obtained in a crystal form from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide (0.505g). Furthermore, the filtrate was concentrated and thus, crystals of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole potassium salt (250) (0.136g) were obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (249)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.50 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4 and 1.4Hz), 7.92 (2H, d, J = 7.3Hz), 8.05 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.7Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1686 cm⁻¹.

mp: 164.5 – 167.0 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (250)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.32 – 7.41

(3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.78 – 7.86 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.20 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$).
IR(KBr): 1594 cm^{-1} .
mp: $326.0 - 328.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (accompanied by decomposition).

< Example 189; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251) >

A mixture of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-acetylaminobenzamide potassium salt (0.500g), 4-benzyloxybenzyl bromide (0.470g), 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution (0.925g) and N,N-dimethylformamide (3ml) was stirred for one hour at 90°C . The reaction solution was concentrated and purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 9/1) to obtain preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-acetyl-amino-3-(4-benzyloxybenzylamino) benzamide. This material underwent cyclization and thus, 0.160g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (251)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 2.54 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.44 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.29 – 7.44 (5H, m), 7.58 – 7.67 (3H, m), 7.68 – 7.75 (2H, m), 7.79 – 8.02 (2H, m), 8.18 (1H, s), 12.46 (1H, s).
IR(KBr): 1685 cm^{-1} .
mp: $111.0 - 114.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

< Example 190; Synthesis of 2-Methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (252) >

5% palladium/carbon (0.10g) was added to a mixture of preliminarily purified N-(pyridylmethyl)-4-acetyl-amino-3-nitrobenzamide (1.00g), acetic acid (8ml), and ethanol (12ml), and then solution was stirred for seven hours at 80°C under a nitrogen environment. The solids were separated through filtration and the filtrate was then concentrated. Ethyl acetate was added to the residuum and crystals were formed. The crystals were separated through filtration, then dried and thus, 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (252) (0.57g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (252)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.52 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J = 7.1$ and 5.1Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.72 – 7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 12.44 (1H, s).
IR(KBr): 1641 cm^{-1} .
mp: $212.0 - 215.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

< Examples 191 and 192; Syntheses of 1-Benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (253) and 1-Benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254) >

Dichloromethane (10ml) and triethylamine (0.760g) were added to 1-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (1.00g). Furthermore, benzenesulfonyl chloride (0.994g) was dripped into the solution. After stirring for three hours, the reaction solution was washed with water three times, and once more washed with a sodium hydrogencarbonate aqueous solution. An organic layer was concentrated under reduced pressure, purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/ethanol = 9/1) and thus, 1.38g of a mixture of 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole was obtained. Further, this mixture was purified through medium pressure silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 100/3) and thus, 0.550g of oily 1-benzenesulfonyl-2-Methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (253) and 0.540g of oily 1-benzenesulfonyl-2-Methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254) were obtained. The oily materials were dissolved using methylene chloride (1.5ml), and then crystallized by adding diethylether.

[Physical Characteristics of the Compound (253)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.84 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.1 and 7.3Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.53 (2H, dd, J = 7.9 and 7.5Hz), 7.63 – 7.74 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz), 7.97 (2H, dd, J = 9.6 and 1.1Hz), 8.58 – 8.61 (2H, m).

IR(KBr): 1636 cm⁻¹.

mp: 163.4 – 164.3 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (254)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.83 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.7Hz), 7.23 (1H, dd, J = 4.9 and 8.6Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.53 (2H, dd, J = 7.5 and 8.4Hz), 7.64 – 7.75 (3H, m), 7.91 – 7.96 (3H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.1Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.9 and 1.0Hz).

IR(KBr): 1657 cm⁻¹.

mp: 88.3 – 91.3 °C.

< Examples 193 and 194; Syntheses of 2-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (255) and 2-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256) >

N,N-dimethylformamide (10ml), 4-nitrobenzyl bromide (3.24g), and sodium hydrogencarbonate (2.52g) were added to 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (3.56g), and the solution was heated for two hours at 80°C. Chloroform and water were added to the reaction solution and layers were separated. After the organic layer was concentrated under reduced pressure, it was purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 4/1), and a mixture of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole was obtained. Further, the position isomers in this mixture were separated through medium pressure silica

gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 85/15). Each was recrystallized in a mixed solvent of chloroform and diethylether, and thus, 1.37g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (255) and 1.19g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256) were obtained. [Physical Characteristics of the Compound (255)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.48 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.2 and 4.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.66 – 7.70 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.15 – 8.19 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.6Hz).

IR(KBr): 1652 cm⁻¹.

mp: 116.1 – 119.1 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (256)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.59 (3H, s), 4.79 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.46 (2H, s), 7.17 – 7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (2H, dt, J = 7.6 and 1.7Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.6Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1634 cm⁻¹.

mp: 203.7 – 206.3 °C.

< Examples 195 and 196; Syntheses of 2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (257) and 2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258) >

By using the method of Examples 193 and 194, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (257) (0.30g) and 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258) (0.23g) were obtained from 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (2.00g) and phenethyl iodide (15.0g).

[Physical Characteristics of the Compound (257)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.17 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.82 (2H, d, J = 4.8Hz), 6.92 – 6.97 (2H, m), 7.21 – 7.28 (4H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.78 (1H, br t), 7.68 – 7.73 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.60 (1H, dd, J = 1.0 and 4.9Hz).

IR(neat): 1633 cm⁻¹.

Liquid.

[Physical Characteristics of the Compound (258)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.19 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.8Hz), 6.91 – 6.96 (2H, m), 7.19 – 7.26 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.64 – 7.73 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.7 and 8.4Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.0Hz).

IR(neat): 1643 cm⁻¹.

Liquid.

< Examples 197 and 198; Syntheses of 1-(2,4-Difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (259) and 1-(2,4-Difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260) >

By using the method of Examples 193 and 194, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (259) (0.25g) and 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260) (0.25g) were obtained from 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (1.00g) and 2,4-difluorobenzyl bromide (1.0g).

[Physical Characteristics of the Compound (259)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.62 (3H, s), 4.78 (2H, d, $J = 4.7\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.73 – 6.79 (2H, m), 6.88 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J = 7.3$ and 5.1Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.67 – 7.76 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

IR(KBr): 1642 cm^{-1} .

mp: $98.0 - 104.0\text{ }^\circ\text{C}$.

[Physical Characteristics of the Compound (260)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.62 (3H, s), 4.79 (2H, d, $J = 4.7\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.72 – 6.81 (2H, m), 6.89 (1H, t, $J = 9.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.63- 7.71 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 4.7\text{Hz}$).

IR(KBr): 1647 cm^{-1} .

mp: $143.5 - 144.0\text{ }^\circ\text{C}$.

< Examples 199 and 200; Syntheses of 1-(4-Aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) and 1-(4-Aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (262) >

Methanol (30ml) and 5% palladium/carbon (0.20g) were added to a mixture (2.32g) of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, and the solution was stirred at room temperature under a nitrogen environment until the raw materials dissolved. Solid materials were separated through filtration. The filtrate was concentrated and a residuum was obtained. The residuum was purified through medium pressure silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 85/15), and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole were separated. These materials were crystallized in mixed solvents of chloroform and diethylether. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (261) (0.354g) and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (262) (0.330g) were obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (261)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.00 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.88 (2H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, dt, $J = 7.1$ and 0.6Hz), 8.12 (1H, $J =$

8.0Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5 and 1.4Hz), 8.55 (1H, dt, J = 8.0 and 1.7Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.1Hz), 8.77 (1H, dd, J = 5.9 and 1.1Hz).

IR(KBr): 1643 cm^{-1} .

mp: 180.0 – 181.0 °C.

[Physical Characteristics of the Compound (262)]

^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 3.00 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.83 (2H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.97 (1H, dt, J = 7.2 and 0.7Hz), 8.13 (1H, J = 8.1Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.51 (1H, s), 8.55 (1H, dt, J = 7.9 and 1.6Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.8Hz).

IR(KBr): 1639, 1612 cm^{-1} .

mp: 168.0 – 171.0 °C.

< Example 201; Synthesis of 1-[4-(Benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263) >

Triethylamine (0.185g) and benzenesulfonyl chloride (0.210g) were added to a chloroform (10ml) solution of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (0.340g), and the solution was stirred for eight hours at room temperature. Water was added and the reaction was halted. A chloroform extraction was performed. An organic layer was washed with water (three times), and dried. After concentration, the residuum was purified through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate/methanol = 100/0~4/1), and thus, 0.300g of 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (263)]

^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 2.53 (3H, s), 4.78 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.28 (2H, s), 6.90 (2H, t, J = 8.6Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 5.5 and 7.2Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.40 (2H, t, J = 8.1Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.66 – 7.74 (6H, m), 7.92 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.8Hz).

IR(KBr): 1642 cm^{-1} .

mp: 204.4 – 206.5°C.

< Example 202; Synthesis of 6-Benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (264) >

60% sodium hydride (0.127g) was added to an N,N-dimethylformamide (5ml) solution of benzenesulfoamide (0.667g) at room temperature, and the solution was stirred for one hour. Furthermore, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride (0.648g) was added, and the solution was stirred for 18 hours at room temperature. Water was added to the solution and the reaction was halted. The solvent was removed under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residuum and extraction was performed. An organic layer was concentrated and purification was

performed through silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate), and thus, 0.240g of 6-benzenesulfonylaminoethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (264) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (264)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.42 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.59 – 7.43 (5H, m), 7.73 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.08 (1H, s).

IR(KBr): 1522 cm⁻¹.

mp: 164.5 – 167.0°C.

< Example 203; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole (265) >

To an N,N-dimethylformamide (3ml) solution of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole (0.597g) and potassium carbonate (0.350g), 2-aminomethylpyridine (0.372g) was added and the solution was stirred for two hours at 60°C. Water and ethyl acetate were added and extraction was performed. An organic layer was washed with water (twice). The solvent was removed under reduced pressure and a residuum was obtained. The residuum was purified through silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 9/1). Recrystallization was performed in a mixture solvent of ethyl acetate and hexane and thus, 0.300g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole (265) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (265)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.57 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 – 7.14 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 7.3Hz), 7.30 – 7.35 (2H, m), 7.41 (2H, t), 7.50 – 7.55 (4H, m), 7.57 (1H, dt, J = 1.8 and 7.6Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9Hz).

IR(KBr): 1618 cm⁻¹.

mp: 104.5 – 106.0°C.

< Example 204; Synthesis of N-Benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]propionamide (266) >

To an ethanol (150ml) solution of N-benzenesulfonyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylamide (0.607g), 5% palladium/carbon (0.500g) was added, and the solution was stirred for 43 hours at room temperature under a hydrogen environment. Solid materials were separated through filtration. The filtrate was concentrated and then dissolved in a mixture solution of 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and methanol. The solution's acidity was adjusted to pH 5 ~ 6 with 10% hydrochloric acid. Precipitated crystals were separated through filtration and thus, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-yl]propionamide (266) (0.250g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (266)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.45 (3H, s), 2.52 (2H, t), 2.78 (2H, t), 5.37 (2H, s), 6.88 (1H, d,

J = 8.4Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.22 – 7.34 (3H, m) 7.36 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.55 (2H, t), 7.67 (1H, t), 7.84 (2H, d, J = 7.6Hz), 12.04 (1H, br s).

IR(KBr): 1715 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 468(M+1)

mp: 229.8 – 233.0°C.

< Example 205; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (267) >

By using the method of Example 183, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzyl]benzimidazole (267) (0.279g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazole-4-yl)benzylamino]benzimidazole (0.382g).

[Physical Characteristics of the Compound (267)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.56 (3H, s), 5.62 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.58 – 7.63 (3H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5 and 1.2Hz), 7.99 (2H, dd, J = 8.4 and 1.2Hz) 8.10 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.19 (1H, s), 9.58 (1H, s), 12.47 (1H, s).

IR(KBr): 1617, 1556 cm⁻¹.

mp: 258.5 – 260.0°C (accompanied by decomposition).

< Example 206; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole Sodium Salt (268) >

By using the method of Example 141, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (268) (0.400g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.485g), 8-quinolinesulfonamide (0.625g) and diazabicycloundecene (0.457g).

[Physical Characteristics of the Compound (268)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.42 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, dd, J = 4.2 and 8.2Hz) 7.53 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.33 – 8.37 (2H, m), 8.85 (1H, dd).

IR(KBr): 1594 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 513(M+1).

mp: 348 – 352°C (accompanied by decomposition).

< Example 207; Synthesis of 6-(4-t-Butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole Sodium Salt (269) >

By using the method of Example 141, 6-(4-t-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (269) (0.280g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.450g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.486g), 2-t-benzenesulfonamide (0.640g) and diazabicycloundecene (0.657g).

[Physical Characteristics of the Compound (269)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25 (9H, s), 2.46 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.34 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.78 – 7.82 (2H, m).

IR(KBr): 1596 cm⁻¹.

Mass(FAB): m/e 518(M+1).

mp: 359.5 - 362°C.

< Example 208; Synthesis of 6-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (270) >

By using the method of Production Example 32, preliminarily purified N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(trifluoromethyl)benzylamino]benzamide (0.30g) was obtained from N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.50g) and 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (0.418g). This was dissolved in methanol. When it was left undisturbed crystals precipitated. The crystals were separated through filtration, dried and thus, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (270) (0.160g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (270)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.51 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.59 – 7.65 (3H, m), 7.67 – 7.75 (4H, m), 7.99 (2H, d, J = 7.5Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.0Hz), 12.43 (1H, s).

IR(KBr): 1618, 1550 cm⁻¹.

mp: 278.5 – 280.0°C.

< Example 209; Synthesis of 2-Benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole Hydrochloride (271) >

To an ethanol (4ml) solution of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (0.340g), 5% sodium hydroxide aqueous solution (2.8g) was added, and the solution was refluxed by heating for 1.5 hours. The solution was made acidic using 1N hydrochloric acid and concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the residuum and organic materials were extracted. The ethanol was removed under reduced pressure and thus, 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole hydrochloride (271) (0.300g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (271)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 4.00 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.33 (1H, m), 7.35 – 7.45 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.42 (1H, s), 13.3 (1H, br s).

< Example 210; Synthesis of 5-Benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272) >

A mixture of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide (0.500g), 35% hydrochloric acid (3.9g), methanol (15ml), and water (12ml) was stirred for one hour at 60°C. The solution was neutralized with a potassium hydrogencarbonate aqueous solution.

Precipitated crystals were separated through filtration, dried, and thus, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272) (0.404g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (272)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.79 (3H, s), 7.64 – 7.68 (2H, m), 7.72 – 7.76 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.6 and 8.7Hz), 8.02 – 8.05 (2H, m), 8.30 (1H, s).

IR(KBr): 1701 cm⁻¹.

mp: 223.0 – 227.5°C.

< Production Example 45; Production of 3-Methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 12, 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (18.7g) was obtained from 3-amino-4-nitro-ethylbenzoate (15.0g) and methoxyacetyl chloride (15.0g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.2Hz), 3.58 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.6 and 8.7Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.7Hz), 9.44 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.15 (1H, s).

< Example 211; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)methoxyacetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.02g) was obtained from 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-biphenylmethyl bromide (2.98g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273) (1.44g) was obtained.

< Example 212; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274) >

By using the method of Example 53, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274) (0.864g) was obtained from the preliminarily purified 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (1.44g).

[Physical Characteristics of the Compound (274)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.35 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.68 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.66 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.2Hz), 12.83 (1H, s).

< Example 213; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275) (0.429g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-

carbonyldiimidazole (0.348g), 1-butanefulfonamide (0.294g) and diazabicycloundecene (0.327g).

[Physical Characteristics of the Compound (275)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.42 (2H, m), 1.62 – 1.70 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.74 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.62 – 7.67 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.5Hz), 12.01 (1H, s).

IR(KBr): 1684 cm⁻¹.

mp: 176.0 – 178.5°C.

< Example 214; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(4-benzyloxybenzyl)methoxyacetyl-amino]-4-nitro-ethylbenzoate (2.14g) was obtained from 3-methoxyacetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-benzyloxybenzyl chloride (3.30g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276) (1.66g) was obtained.

< Example 215; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277) >

By using the method of Example 53, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277) (2.64g) was obtained from the preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (3.75g).

[Physical Characteristics of the Compound (277)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.34 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.2Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 7.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.1Hz), 12.81 (1H, s).

< Example 216; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefulfonylcarbonyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278) >

By using the method of Example 155, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefulfonylcarbonyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278) (0.321g) was obtained from 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.322g), 1-butanefulfonamide (0.272g) and diazabicycloundecene (0.302g).

[Physical Characteristics of the Compound (278)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.37 – 1.44 (2H, m), 1.65 – 1.71 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 4.71 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.2Hz), 7.41

(2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.74, (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J = 1.5$ and 8.5Hz), 8.21 (1H, s), 11.98 (1H, s).

IR(KBr): 1685cm^{-1} .

mp: $72.0 - 74.0^\circ\text{C}$.

< Example 217; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(2,4-dichlorobenzyl)methoxyacetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-methoxyacetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (2.08g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279) (3.15g) was obtained.

< Example 218; Synthesis of 6-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280) (1.46g) was obtained from the preliminarily purified 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (3.15g).

[Physical Characteristics of the Compound (280)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 3.23 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.5Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J = 1.5$ and 8.5Hz), 8.00 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 12.85 (1H, s).

< Example 219; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281) (0.430g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (0.400g), $\text{N,N}'$ -carbonyldiimidazole (0.355g), 1-butanesulfonamide (0.300g) and diazabicycloundecene (0.333g).

[Physical Characteristics of the Compound (281)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.37 – 1.42 (2H, m), 1.63 – 1.69 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.4Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J = 1.7$ and 8.6Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 12.00 (1H, s).

IR(KBr): 1694cm^{-1} .

mp: $168.5 - 170.5^\circ\text{C}$.

< Example 220; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)

benzimidazole (282) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (282) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-propanesulfonamide (0.328g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (282)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.67 – 1.75 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.24 (1H, dt, J = 0.8 and 7.8Hz), 7.35 (1H, dt, J = 1.4 and 7.4Hz), 7.63 (1H, dd, J = 0.9 and 7.9Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.90 (1H, s).

IR(KBr): 1676cm⁻¹.

mp: 217.5 – 218.5°C.

< Example 221; Synthesis of 6-Ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (283) >

By using the method of Example 98, 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (283) (0.459g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), ethanesulfonamide (0.290g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (283)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.23 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.50 (3H, s), 3.50 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 6.7Hz), 7.24 (1H, dt, J = 0.9 and 7.5Hz), 7.35 (1H, dt, J = 1.4 and 7.5Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.0 and 8.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5Hz), 11.86 (1H, s).

IR(KBr): 1673cm⁻¹.

mp: 256.5 – 258.5°C.

< Example 222; Synthesis of 6-(Propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284) >

By using the method of Example 98, 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284) (0.323g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-(3-chloropropyl)sulfonamide (0.420g) and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (284)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.27 – 2.33 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.6Hz), 5.59 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 6.4Hz), 7.53 – 7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.1Hz).

IR(KBr): 1648cm⁻¹.

mp: 165.5 – 166.6°C.

< Example 245; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307) (1.24g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (1.50g).

[Physical Characteristics of the Compound (307)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.46 - 7.53 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.3 and 8.4Hz), 8.10 (1H, s).

< Example 246; Synthesis of 6-(1-Ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308) >

By using the method of Example 98, 6-(1-ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308) (0.340g) was obtained from 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.455g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.409g), 1-buthanesulfonamide (0.346g) and diazabicycloundecene (0.384g).

[Physical Characteristics of the Compound (308)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.39 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.51 (1H, t), 5.60 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.52 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.25 (1H, s), 11.93 (1H, br s).

< Production Example 50; Production of 3-Fluoro-4-methylbiphenyl >

1.6M-n-butyllithiumhexane solution (30ml) was added to tetrahydrofuran (30ml), the tetrahydrofuran was chilled to -78°C under a nitrogen environment beforehand. Subsequent to this addition, a tetrahydrofuran (30ml) solution of 4-bromo-2-fluorotoluene (9.21g) was added. Then, the solution was stirred for one hour at -78°C. A tetrahydrofuran (30ml) solution of zinc chloride (6.64g), which had been heat-dissolved and dehydrated under reduced pressure, was added to the solution at -78°C and the solution was stirred for one hour at room temperature. This solution was added to a tetrahydrofuran (30ml) solution of iodobenzene (6.63g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.52g) at room temperature, and the solution was stirred for a day and a night. The reaction solution was diluted with ethyl acetate (300ml), 10% hydrochloric acid was added, and extraction was performed. After the organic layer was washed with a saturated saline solution and dried, it was concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane) and thus, oily 3-fluoro-4-methylbiphenyl (6.00g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.31 (3H, d, J = 1.8Hz), 7.20 - 7.28 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H,

performed. After the organic layer was washed with a saturated saline solution and dried, it was concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane) and thus, oily 2-fluoro-4'-methylbiphenyl (6.05g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.39 (3H, s), 7.10 – 7.30 (5H, m), 7.39 – 7.49 (3H, m).

< Production Example 48; Production of 2-Fluoro-4'-bromomethylbiphenyl >

A mixture of 2-fluoro-4'-methylbiphenyl (8.70g), N-bromosuccinimide (8.32g), 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.10g) and carbon tetrachloride (150ml) was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was washed with water. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 9/1) and thus, preliminarily purified 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl was obtained. Furthermore, crystallization using hexane produced 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl (4.93g).

[Physical Characteristics of Compound]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.55 (2H, s), 7.13 – 7.23 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$).

< Production Example 49; Production of 3-[N-[(2'-Fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 3-[N-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.90g) was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.54g) and 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl (2.26g).

[Physical Characteristics of Compound]

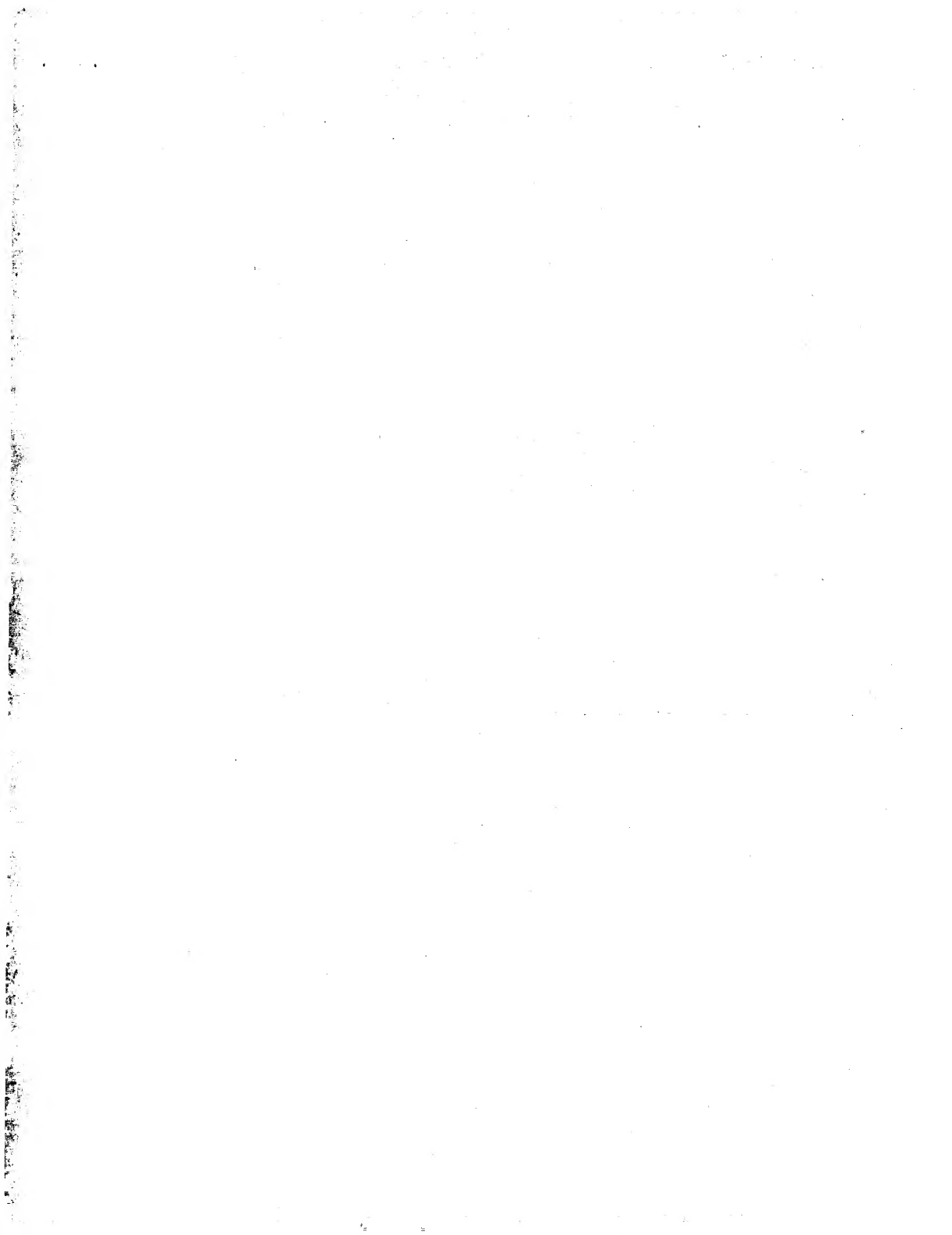
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.33 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.92 (3H, s), 4.36 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, m), 7.18 – 7.22 (3H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 1.6$ and 7.7Hz), 7.44 (2H, d), 7.67 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.4Hz).

< Example 244; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (306) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (306) (1.53g) was obtained from 3-[N-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate (1.90g).

[Physical Characteristics of the Compound (306)]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.40 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.62 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.43 (2H, s), 7.10 – 7.17 (3H, m), 7.19 (1H, dt, $J = 1.0$ and 7.5Hz), 7.31 (1H, m), 7.38 (1H, dt, $J = 1.8$ and 7.8Hz), 7.50 (2H, dd), 7.74 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J = 1.4$ and 8.4Hz), 8.06 (1H, s).



t), 7.55 (2H, d).

< Production Example 51; Production of 4-Bromomethyl-3-fluorobiphenyl >

A mixture of 3-fluoro-4-methylbiphenyl (6.00g), N-bromosuccinimide (5.73g), 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.075g) and carbon tetrachloride (120ml) was refluxed by heating for five hours. The reaction solution was washed with water. The residuum, which was obtained by concentrating the organic layer, was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 9/1) and thus, oily 4-bromomethyl-3-fluorobiphenyl (8.30g) was obtained.

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.57 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 11.0Hz), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d).

< Production Example 52; Production of 3-[N-[(3-Fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 2.68g of a preliminarily purified material of 3-[N-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate was obtained from 3-acetylamino-4-nitro-ethylbenzoate (1.54g) and 3-fluoro-4-bromomethylbiphenyl (2.26g).

< Example 247; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309) >

By using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309) (1.34g) was obtained from the preliminarily purified material (2.68g) of 3-[N-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitro-ethylbenzoate.

[Physical Characteristics of the Compound (309)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.65 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.25 (1H, m), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.41 - 7.47 (2H, m), 7.50 - 7.54 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 248; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310) (1.15g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (1.34g).

[Physical Characteristics of the Compound (310)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.03 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.42 - 7.48 (3H, m), 7.56 - 7.68 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4Hz), 8.11

(1H, s), 12.7 (1H, br s).

< Example 249; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyle)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyle)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311) (0.236g) was obtained from 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.390g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.351g), 1-butanesulfonamide (0.297g) and diazabicycloundecene (0.329g).

[Physical Characteristics of the Compound (311)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.48 (2H, m), 5.63 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.37 (1H, m), 7.42 – 7.47 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.7 and 11.8Hz), 7.62 – 7.68 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.90 (1H, br s).

IR(Nujol): 1681cm⁻¹.

mp: 227 - 230°C.

< Example 250; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyle]-2-methylbenzimidazole (312) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyle]-2-methylbenzimidazole (312) (0.149g) was obtained from 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), (2-ethoxyethane)sulfonamide (0.258g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (312)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.30 (3H, t, J = 8.0Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.25 – 3.35 (2H, m), 3.63 – 3.74 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.58 – 7.68 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.23 (1H, s), 11.88 (1H, s).

IR(Nujol): 1681cm⁻¹.

mp: 78 - 81°C.

< Example 251; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyle)benzimidazole (313) >

By using the method of Example 98, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyle)benzimidazole (313) (0.196g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-pentanesulfonamide (0.301g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (313)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.22 – 1.30 (2H, m), 1.32 – 1.39 (2H, m),

1.64 – 1.71 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.8Hz), 5.59 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.2 and 8.5Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.10 (1H, s), 11.89 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 213.2 – 214.6°C.

< Example 252; Synthesis of 1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314) >

By using the method of Example 98, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314) (0.178g) was obtained from 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-[(3-methylthio)propane]sulfonamide (0.285g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (314)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.91 – 1.99 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.55 – 3.61 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.66 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.98 (1H, s).

IR(Nujol): 1671cm⁻¹.

mp: 89.9 – 91.2°C.

< Example 253; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (315) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (315) (0.258g) was obtained from 6-carboxy-1-(4-biphenylmethyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-pentanesulfonamide (0.254g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (315)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.22 – 1.39 (4H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.66 – 1.73 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.1Hz), 11.92 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 175.3 – 178.4°C.

< Example 254; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316) >

By using the method of Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316) (0.253g) was obtained from 6-carboxy-1-(2,4-

dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.258g), 1-butanefulfonamide (0.217g) and diazabicycloundecene (0.262g).

[Physical Characteristics of the Compound (316)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.35 – 1.43 (2H, m), 1.63 – 1.70 (2H, m), 2.81 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.59 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.87 (1H, s).

IR(Nujol): 1694cm⁻¹.

mp: 175.7 – 176.9°C.

< Example 255; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonfylcarbamoyl]benzimidazole (317) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonfylcarbamoyl]benzimidazole (317) (0.273g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 1-(3-methyl)butanesulfonamide (0.254g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (317)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.85 (6H, d, J = 6.5Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.55 – 1.62 (2H, m), 1.63 – 1.70 (1H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.9Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.61 – 7.66 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4Hz), 8.27 (1H, s), 11.95 (1H, s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 102.8 – 104.5°C.

< Example 256; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (318) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-[(2,4-dichlorobenzyl)acetyl-amino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-acetyl-amino-3-nitro-ethylbenzoate (1.525g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (1.42g). By using the method of Example 24, without purification, this material was altered to 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (318) (1.476g).

[Physical Characteristics of the Compound (318)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.42 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.57 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.46 (1H, s).

< Example 257; Synthesis of 5-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319) >

By using the method of Example 53, 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319) (1.195g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-

ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.465g).

[Physical Characteristics of the Compound (319)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.48 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 258; Synthesis of 5-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (320) >

By using the method of Example 98, 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (320) (0.690g) was obtained from 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.565g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.504g), 1-butanesulfonamide (0.427g) and diazabicycloundecene (0.473g).

[Physical Characteristics of the Compound (320)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.41 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.52 (2H, m), 5.58 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp: 135.4 – 139.2°C.

< Example 259; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (321) >

By using the method of Production Example 14, 4-[N-[(4-biphenylmethyl)propionylamino]-3-nitro-ethylbenzoate was obtained from 4-propionylamino-3-nitro-ethylbenzoate (1.50g) and 4-bromomethylbiphenyl (1.67g). By using the method of Example 24, without purification, this material was altered to 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (321) (1.23g).

[Physical Characteristics of the Compound (321)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.6Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.40 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.34 (1H, m), 7.42 (2H, t), 7.55 – 7.51 (4H, m), 7.97 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 260; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322) >

By using the method of Example 53, 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322) (0.870g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (1.00g) >

[Physical Characteristics of the Compound (322)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.57 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, m), 7.42 (2H, t), 7.63 – 7.57 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J =

1.6 and 8.6Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.3Hz), 12.67(1H, br s).

< Example 261; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-5-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (323) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (323) (0.305g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.364g), 1-butanefulfonylcarbamoyl (0.308g) and diazabicycloundecene (0.342g).

[Physical Characteristics of the Compound (323)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.41 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.91 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.52 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.43 (2H, t), 7.59 – 7.65 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.6Hz), 11.97 (1H, br s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 142.9 – 144.4°C.

< Example 262; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (324) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (324) (0.487g) was obtained from benzimidazole (0.513g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.464g), 2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl (0.420g) and diazabicycloundecene (0.438g).

[Physical Characteristics of the Compound (324)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.13 (3H, s), 3.70 – 3.77 (4H, m), 5.60 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.60 – 7.67 (4H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.4 and 1.3Hz), 8.25 (1H, s), 11.97 (1H, s).

IR(Nujol): 1684cm⁻¹.

mp: 94.6 – 97.2°C.

< Example 263; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (325) >

A mixture of 4-propionylamino-3-amino-ethylbenzoate (0.534g), potassium carbonate (0.374g), 4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl bromide (0.800g), ethyl acetate (5ml) and water (3ml) was stirred for 16 hours at 75°C. The organic layer was concentrated, and ethanol and 36% hydrochloric acid (0.46g) were added to the obtained residuum. The residuum was stirred for two hours as it was refluxed by heating. After neutralizing it by adding potassium carbonate, the solvent was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added and extraction was performed. The organic layer was concentrated under reduced pressure, purified using silica gel column chromatography

[Physical Characteristics of the Compound (328)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.97 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.87 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.0 and 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.6 and 8.6Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.3Hz).

< Example 267; Synthesis of 6-Carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329) (1.82g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (2.01g).

[Physical Characteristics of the Compound (329)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.28 (3H, t), 2.88 (2H, q), 5.05 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.39 (1H, m), 7.68 – 7.59 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, s).

< Example 268; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole Ammonium Salt (330) >

By using the method of Example 98, oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole was obtained from 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (0.500g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.356g), butanesufonamide (0.301g) and diazabicycloundecene (0.334g). This was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added. Precipitated solids were separated through filtration, dried, and thus, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole ammonium salt (330) (0.51g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (330)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.31 (2H, m), 1.54 (2H, m), 2.84 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.07 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, s).

IR(Nujol): 1540cm⁻¹.

mp: 99.5 – 101.5°C.

< Example 269; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331) (0.295g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.400g), n-butylamine (0.233g) and triethylamine (0.215g).

[Physical Characteristics of the Compound (331)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.95 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.37 – 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, t, J =

(eluate: hexane/ethyl acetate = 1/1), and thus, 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (325) (0.228g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (325)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.97 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.88 (2H, q, J = 8.7Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.7Hz), 7.37 (2H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.02 (1H, s).

< Example 264; Synthesis of 6-Carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (326) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (326) (0.175g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (0.225g).

[Physical Characteristics of the Compound (326)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.28 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.01 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.95 (2H, d), 7.03 (2H, d), 7.18 (2H, t), 7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.05 (1H, s).

< Example 265; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole Ammonium Salt (327) >

By using the method of Example 98, oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole was obtained from 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (0.171g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.137g), butanesulfonamide (0.116g) and diazabicycloundecene (0.129g). This was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added. Precipitated solids were separated through filtration, dried, and thus, 6-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole Ammonium Salt (327) (0.140g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (327)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.35 (2H, m), 1.61 (2H, m), 2.84 (2H, q), 3.27 (2H, m), 5.01 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.17 (2H, t), 7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.12 (1H, s).

IR(Nujol): 1614cm⁻¹.

mp: 105 - 115°C.

< Example 266; Synthesis of 1-[4-(3,4-Dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (328) >

By using the method of Example 263, 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (328) (2.01g) was obtained from 4-propionylamino-3-amino-ethylbenzoate (1.81g) and 4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl bromide (3.18g).

7.4Hz), 1.57 – 1.63 (2H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.42 (2H, s), 6.16 (1H, br s), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 7.48 – 7.57 (5H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (1H, s).

IR(Nujol): 1621cm⁻¹.

mp: 170.5 – 173.0°C.

< Example 270; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332) >

By using the method of Example 15, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazole-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332) (0.179g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.400g), 2-aminothiazole (0.318g) and triethylamine (0.215g).

[Physical Characteristics of the Compound (332)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.48 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.47 – 7.51 (4H, m), 7.87 (2H, s), 8.03 (1H, s), 11.15 (1H, s).

IR(Nujol): 1652cm⁻¹.

mp: 225.2 – 227.7°C.

< Example 271; Synthesis of 1-(4-Biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333) >

By using the method of Example 98, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333) (0.116g) was obtained from 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.272g), 2-aminopyridine (0.158g) and diazabicycloundecene (0.256g).

[Physical Characteristics of the Compound (333)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.93 (2H, q, J = 7.4Hz), 5.45 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 7.4 and 4.9Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.50 – 7.55 (4H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.62 (1H, s).

IR(Nujol): 1661cm⁻¹.

mp: 160.9 – 164.5°C.

< Example 272; Synthesis of 6-(n-Butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (334) >

By using the method of Example 15, 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (334) (0.156g) was obtained from 6-chlorocarbonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole hydrochloride (0.300g), triethylamine (0.181g) and n-butylamine (0.196g).

mp: 201.0 – 204.1°C.

< Example 226; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288) >

By using the method of Example 98, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288) (0.379g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.323g), 1-hexanesulfonamide (0.335g) and diazabicycloundecene (0.303g).

[Physical Characteristics of the Compound (288)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.81 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.18 – 1.28 (4H, m), 1.32 – 1.41 (2H, m), 1.63 – 1.71 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.64 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.25 (1H, dt, J = 1.2 and 7.8Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.4 and 7.7Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.0 and 8.0Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.6 and 8.5Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.3Hz), 11.87 (1H, s).

IR(KBr): 1682cm⁻¹.

mp: 141.2 – 143.5°C.

< Example 227; Synthesis of 6-t-Butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289) >

By using the method of Example 18, 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289) (0.760g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (1.01g), diphenylphosphorylazide (1ml), diisopropylethylamine (1ml), and t-butylalcohol (25ml).

[Physical Characteristics of the Compound (289)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.49 (9H, s), 2.47 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.41 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.55 (1H, br s), 6.93 (1H, dd, J = 1.9 and 8.6Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.22 (1H, t), 7.44 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6Hz).

< Example 228; Synthesis of 6-Amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290) >

By using the method of Example 22, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290) (0.420g) was obtained from 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.760g).

[Physical Characteristics of the Compound (290)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.37 (3H, s), 4.83 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 1.9Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.7Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.9 and 8.5Hz), 7.19 – 7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 229; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (291) >

By using the method of Example 20, 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-

2-methylbenzimidazole (291) (0.230g) was obtained from 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), 1-butanefulfonyl chloride (0.216g), and triethylamine (0.130g).

[Physical Characteristics of the Compound (291)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.74 (3H, m), 1.23 (2H, m), 1.55 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.89 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.10 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.52 (2H, m), 9.55 (1H, s)
IR(KBr): 1629cm⁻¹
mp: 149.5-151.0°C.

< Production Example 46; Production of 2-[N-(2,4-Dichlorobenzyl)acetyl-amino]-3-nitro-methylbenzoate >

By using the method of Production Example 14, 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetyl-amino]-3-nitro-methylbenzoate (0.250g) was obtained from 2-acetyl-amino-3-nitro-methylbenzoate (1.00g) and 2,4-dichlorobenzyl chloride (0.985g).

[Physical Characteristics of Compound]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.99 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.85 (1H, d, J = 4.5Hz), 4.98 (1H, d, J = 4.5Hz), 7.17 - 7.22 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 230; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292) >

By using the method of Example 24, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292) (5.15g) was obtained from 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetyl-amino]-3-nitro-methylbenzoate (6.50g).

[Physical Characteristics of the Compound (292)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.53 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.0 and 8.4Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.9Hz).

< Example 231; Synthesis of 7-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293) >

By using the method of Example 53, 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293) (1.76g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (2.00g).

[Physical Characteristics of the Compound (293)]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.49 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 13.04 (1H, br - s).

< Example 232; Synthesis of 7-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (294) >

By using the method of Example 98, 7-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (294) (0.325g) was obtained from 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.463g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.448g), 1-butanefulfonamide (0.379g) and diazabicycloundecene (0.421g).

[Physical Characteristics of the Compound (294)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 (2H, m), 1.44 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.16 (2H, m), 5.64 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8Hz), 12.18 (1H, br s).

IR(KBr): 1690 cm⁻¹.

mp: 98.5-102.0°C.

< Example 233; Synthesis of 1-(2-Chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295) >

By using the method of Example 149, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295) (0.604g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.400g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.431g), 1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonamide (0.520g), and diazabicycloundecene (0.404g).

[Physical Characteristics of the Compound (295)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): -0.06 (9H, s), 0.61 (2H, t, J = 8.6Hz), 1.66 - 1.73 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.7Hz), 5.61 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.9 and 0.9Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.4Hz), 11.98 (1H, s).

IR(KBr): 1688cm⁻¹.

mp: 197.0 - 203.9°C.

< Example 234; Synthesis of 4-Ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296) >

A mixture of 2-acetyl-amino-3-nitromethylbenzoate (8.03g), reduced iron (18.8g), acetic acid (20ml), and ethanol (40ml) was refluxed by heating for 18 hours. After the solvent was concentrated, chloroform and 10% hydrochloric acid was added to the residuum and extraction was performed. After a saturated sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the water layer to turn it basic, chloroform extraction was performed. The chloroform was removed under reduced pressure and thus, 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296) (1.61g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (296)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.43 (3H, t), 2.66 (3H, s), 4.45 (2H, q), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.84 - 7.89 (2H, m), 10.26 (1H, br s).

< Example 235; Synthesis of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297) >

A mixture of 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (1.61g), 2,4-dichlorobenzyl chloride (3.08g), potassium iodide (1.51g), potassium carbonate (1.05g) and N,N-dimethylformamide (4ml) was stirred for 16 hours at 80°C. Chloroform and water were added and extraction was performed. The chloroform layer was washed with water, dried, and concentrated. The residuum was purified using silica gel column chromatography (eluate: hexane/ethyl acetate = 2/8) and thus, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297) (0.730g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (297)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.63 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.39 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.0 and 7.9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.0 and 7.7Hz).

< Example 236; Synthesis of 4-Carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298) >

By using the method of Example 53, 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298) (0.575g) was obtained from 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (0.730g).

[Physical Characteristics of the Compound (298)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.65 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.33 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.5Hz).

< Example 237; Synthesis of 4-(1-Butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299) >

By using the method of Example 98, 4-(1-butanefulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299) (0.275g) was obtained from 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.350g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.339g), 1-butanefulfonylamine (0.287g) and diazabicycloundecene (0.318g).

[Physical Characteristics of the Compound (299)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.86 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.61 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1 and 8.4Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7Hz), 12.66 (1H, br s).

IR(KBr): 1699 cm⁻¹.

mp: 180.7 – 183.6°C.

< Example 238; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-

methylbenzimidazole (300) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-(4-benzyloxybenzyl)acetyl-amino]-4-nitroethylbenzoate was obtained from 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (2.00g) and 4-chlorobenzyl chloride (3.69g). Subsequently, by using the method of Example 24, preliminarily purified 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (300) (4.09g) was obtained.

< Example 239; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (301) >

By using the method of Example 53, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (301) (1.13g) was obtained from 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (4.09g).

[Physical Characteristics of the Compound (301)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.57 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.28 – 7.43 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.07 (1H, s), 12.72 (1H, s).

< Example 240; Synthesis of 1-(4-Benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (302) >

By using the method of Example 149, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanefonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (302) (0.206g) was obtained from 6-carboxy-1-(2-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (0.300g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.242g), 1-butanefonylcarbamoyl (0.204g), and diazabicycloundecene (0.227g).

[Physical Characteristics of the Compound (302)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.38 – 1.43 (2H, m), 1.64 – 1.71 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.2Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.2Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.3Hz), 7.62 (1H, d, 8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 8.23 (1H, s), 11.93 (1H, s).

IR(KBr): 1684 cm⁻¹.

mp: 132.4 – 137.7°C.

< Example 241; Synthesis of 6-Ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (303) >

By using the method of Production Example 14, preliminarily purified 3-[N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]acetyl-amino]-4-nitroethylbenzoate (0.750g) was obtained from 3-acetyl-amino-4-nitro-ethylbenzoate (1.00g) and 4'-bromomethyl-2-cyanobiphenyl (1.30g). Subsequently, by using the method of Example 24, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (303) (0.410g) was obtained.

[Physical Characteristics of the Compound (303)]

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (3H, t), 2.63 (3H, s), 4.39 (2H, q), 5.46 (2H, s), 7.17 (2H, d),

7.40 – 7.66 (5H, m), 7.73 – 7.78 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.5Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.2Hz).

< Example 242; Synthesis of 6-Carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304) >

By using the method of Example 53, 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304) (0.190g) was obtained from 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.410g).

[Physical Characteristics of the Compound (304)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.53 – 7.64 (5H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.80 (1H, d), 7.92 (1H, d, J = 7.7Hz), 8.12 (1H, s), 12.74 (1H, br s).

< Example 243; Synthesis of 6-(1-Butanesulfonylcarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305) >

By using the method of Example 155, 6-(1-butanefulfonylcarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305) (0.155g) was obtained from 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (0.187g), N,N'-carbonyldiimidazole (0.160g), 1-butanefulfonamide (0.135g) and diazabicycloundecene (0.150g) through purification using silica gel column chromatography (eluate: chloroform/methanol = 20/1).

[Physical Characteristics of the Compound (305)]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (3H, t, J = 7.4hz), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.27 (2H, m), 5.62 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53 – 7.57 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.75 (1H, dt, J = 1.0 and 7.8Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.5 and 8.4Hz), 7.92 (1H, d), 8.13 (1H, s), 11.92 (1H, br s).

IR(KBr): 2223 cm⁻¹.

mp: 115 - 118°C.

< Production Example 47; Production of 2-Fluoro-4'-methylbiphenyl >

1.6M-n-butyllithiumhexane solution (30ml) was added to tetrahydrofuran (30ml), the tetrahydrofuran was chilled to -78°C under a nitrogen environment beforehand. Subsequent to this addition, a tetrahydrofuran (30ml) solution of 4-bromotoluene (8.33g) was added. Then, the solution was stirred for one hour at -78°C. A tetrahydrofuran (30ml) solution of zinc chloride (6.64g), which had been heat-dissolved and dehydrated under reduced pressure, was added to the solution at -78°C and the solution was stirred for one hour at room temperature. This solution was added to a tetrahydrofuran (30ml) solution of 2-fluoriodobenzene (7.22g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.52g) at room temperature, and the solution was stirred for a day and a night. The reaction solution was diluted with ethyl acetate (300ml), 10% hydrochloric acid was added, and extraction was